



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA DE POST-GRADO

**Proteína C reactiva como marcador de mortalidad en
shock séptico**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el Título de Especialista en Medicina Intensiva

AUTOR

Víctor David Castañeda Casas

LIMA – PERÚ
2011

AGRADECIMIENTOS

*A todo el personal medico, enfermeras, técnicos
asistenciales, tecnólogos médicos y personal
administrativo de la unidad de cuidados intensivos
del Hospital Nacional Arzobispo Loayza por su gran
colaboración para el desarrollo del presente trabajo
de investigación.*

DEDICATORIA

*Este trabajo de investigación está dedicado a
mis padres, mi esposa y a mis maestros,
quienes me apoyaron incondicionalmente en
todo momento.*

INDICE

RESUMEN	5
INTRODUCCION	7
FUNDAMENTOS TEORICOS	8
FORMULACION DEL PROBLEMA.	28
HIPOTESIS	28
OBJETIVOS	28
METODOLOGIA	29
RESULTADOS	31
CUADROS Y GRAFICOS	35
DISCUSIÓN	54
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	56
REFERENCIA BIBLIOGRAFICA	57
ANEXOS	60
• Definición de términos	60
• Score de apache II	61
• Instrumento de recolección de datos	63

RESUMEN

Objetivos. Comprobar la utilidad de los niveles elevados de Proteína C Reactiva en relación a la mortalidad en pacientes con shock séptico y puntaje del score de Apache II al ingreso a la unidad de cuidados intensivos.

Autor. Castañeda Casas Víctor D.

Método. Estudio descriptivo-analítico-prospectivo durante 12 meses en pacientes con diagnóstico de shock séptico y necesidad de asistencia ventilatoria mecánica donde se solicitó PCR (valor de referencia 0 – 0,5 mg/dl). Se consignaron los valores de PCR, score de Apache II al ingreso, días de estancia hospitalaria, patología de ingreso, edad, sexo y la mortalidad. Para la recolección de datos se diseñó una plantilla donde se recoge valores de PCR, apache II y datos de historia clínica.

Resultados. Las concentraciones de PCR más alta se obtuvieron en pacientes que fallecieron con shock séptico. Los pacientes con valores de PCR mayor o igual a 20 mg/dl tenían puntaje de APACHE II mayores a la vez estos permanecieron más tiempo hospitalizados y la mortalidad fue más elevada ($p=0,05$). Se encontró un buen índice de correlación positiva para APACHE II y PCR (0,933). El valor predictivo de muerte fue mayor a medida que aumentaron los valores de PCR (VPP 0,74) con una sensibilidad del 87% cuando la cifra superaba los 20 mg/dl.

Conclusiones. La PCR constituye un marcador evolutivo, precoz, sensible y de bajo costo para predecir mortalidad. Además tiene buena correlación con APACHE II cualidades que permiten proponerlo como un examen sistemático al ingreso de los pacientes con shock séptico a terapia intensiva.

Palabras Claves. Shock séptico, Proteína C Reactiva y Mortalidad.

INTRODUCCION

La Proteína C Reactiva (PCR) desde su descubrimiento en 1930 por William Tillet y Thomas Francis; fue utilizada como un reactante de fase aguda y en la actualidad ha tenido diversas utilidades, sobre todo en los padecimientos inflamatorios sistémicos como enfermedades del colágeno o pancreatitis aguda; siendo esta ultima, donde para patologías de terapia intensiva ha tenido un rol protagónico como marcador de seguimiento de severidad.

La PCR es una proteína pentamérica sintetizada principalmente en los hepatocitos en respuesta a procesos inflamatorios, infecciosos y de injuria tisular. La interleukina (IL)6, la IL-1 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF) causan sus síntesis.

Esta proteína además de ser un indicador de inflamación se encuentra involucrada en diversas funciones inmunomoduladoras como la amplificación del complemento, opsonización de bacterias y estimulación de fagocitos.

A diferencia de la velocidad de sedimentación globular, la PCR se eleva más rápidamente en respuestas a diversos estímulos y sus concentraciones séricas disminuyen velozmente cuando estos cesan.

La PCR como muchas proteínas de fase aguda, se encuentran normalmente en concentraciones séricas $<0,1 - 0,2$ mg/dl. Sin embargo, puede elevarse a valores entre 0,2 y 1 mg/dl debido a ciertas condiciones clínicas que cursan con grado leve de inflamación, como osteoartritis, obesidad, tabaquismo, fallo renal entre otras.

Frente a un estímulo inflamatorio los valores de PCR aumentan en las primeras 6 a 8 hrs y alcanza un pico máximo a las 48 hrs para descender rápidamente, con una vida media de eliminación que oscila entre 4 y 9 hrs.

La determinación del pronóstico en pacientes críticos puede ser fundamental para la adecuada implementación de recursos terapéuticos de manera oportuna y proporcionada al riesgo. Para ello se han diseñado diversos sistemas de clasificación de severidad en unidades de cuidados intensivos como ODIN (organs dysfunction and/or infection), el SOFA (sepsis-related organ failure assessment-score) y otros. De todos ellos el score

de APACHE II (acute physiology and chronic health evaluation II – score) es el más usado en la práctica diaria.

Nuestro trabajo de investigación desarrolla el estudio de la Proteína C Reactiva como marcador de mortalidad en pacientes con diagnóstico de shock séptico que ingresaron a una unidad de terapia intensiva polivalente, para la cual tomamos como población de estudio a todos los pacientes que ingresaron a la unidad en los meses de Enero a Diciembre del año 2009, cumpliendo los criterios de inclusión para el estudio realizado. Para la cual se diseñó una plantilla como instrumento, para realizar la recolección de datos de cada individuo que ingreso al estudio. Ingresaron al estudio un total de 156 individuos de los cuales 111 sobrevivieron y 45 fallecieron. A todos ellos se les aplicó el instrumento elaborado, conjuntamente se realizó medición de niveles de PCR séricos al ingreso de terapia intensiva y se les aplicó el score de APACHE II.

Este estudio descriptivo –analítico y prospectivo se planteó la siguiente hipótesis “Los niveles elevados de PCR al ingreso se relaciona con mayor mortalidad en pacientes con diagnóstico de shock séptico” además se planteó como objetivo general “comprobar si los niveles elevados de PCR se relacionan con mayor mortalidad”; y como objetivos específicos se planteó determinar el valor pronóstico de la PCR, correlacionar sus niveles séricos con el score de APACHE II y estratificar a los pacientes según niveles de Proteína C Reactiva.

Se realizó la recolección de la información durante todo el año 2009 para posteriormente realizar la tabulación y análisis estadístico de los datos obtenidos, utilizando el programa SPSS, tanto para la construcción de gráficos y cuadros, como para los cálculos estadísticos descriptivos y analíticos del trabajo de investigación.

Se realizó la discusión sobre los resultados de análisis estadístico y se buscó comparación con otros estudios, para determinar el perfil de la PCR en pacientes críticos, la mayoría de trabajos se enfocan sobre poblaciones de estudio con diversas patologías en relación al nuestro que tiene al shock séptico como eje principal.

Como conclusión final es que la Proteína C Reactiva constituye un marcador precoz de mortalidad y con una buena correlación estadística con el score de APACHE II en pacientes con shock séptico.

FUNDAMENTOS TEORICOS

PROTEINA C REACTIVA

La Proteína C Reactiva fue descubierta por William Tillet y Thomas Francis en 1930, vieron que sueros de pacientes con neumonía coprecipitaban con el polisacárido C del neumococo. Debido a este factor se bautizo como “Proteína C activada”.

La determinación de citotokinas pro inflamatorias séricas se emplea cada vez con más frecuencia en el diagnostico y pronostico de enfermedades criticas.

La Proteína C Reactiva es una proteína pentamerica sintetizada por los hepatocitos en respuesta a procesos infeccioso, inflamatorios e injuria tisular.

Las responsables de su inducción son las interleukinas 6 y 1 y el factor de necrosis tumoral alfa 4. Además de ser un indicador de inflamación, esta proteína se encuentra involucrada en diversas funciones inmoduladoras, como la amplificación del complemento, opsonización de bacterias y estimulación de fagocitos. A diferencia de la velocidad de eritrosedimentacion, la PCR se eleva rápidamente en respuesta a estos y a la vez disminuyen cuando estos descienden.

No presenta diferencias por género ni se altera por otras condiciones como anemia, policitemia o morfología eritrocitaria.

La PCR se encuentra en valores normalmente en valores séricos menores de 0,1-0,2 mg/dl. Sin embargo puede elevarse a valores de 0,1 a 1 mg/dl en procesos con leve proceso inflamatorio como obesidad, osteoartritis, tabaquismo, falla renal, hipertensión arterial, enfermedad coronaria crónica. Frente a estímulos inflamatorios sus niveles aumentan en las primeras 6 a 8 hrs. Y alcanzan un pico máximo a las 48 hrs. Para descender rápidamente con una vida media de eliminación de 4 y 9 hrs.

La determinación del pronóstico en paciente crítico es fundamentalmente para la adecuada implementación del recurso terapéutico de manera oportuna y

proporcionada al riesgo. Para ello se ha elaborado una serie de clasificación de severidad comentada en líneas anteriores.

Los fenómenos de fase aguda comprenden cambios inespecíficos:

Descripción de la PCR.-

La PCR fue la primera proteína de fase aguda descrita y el nombre deriva de su capacidad para precipitar al polisacárido somático C del *Streptococcus pneumoniae*. La PCR forma parte de la inmunidad innata y su síntesis es inducida como respuesta al daño tisular por infecciones, inflamación o neoplasias. Es sintetizada por hepatocitos y células del endotelio vascular y su expresión está regulada por citocinas, particularmente por la interleucina 6 (IL-6) y, en menor grado, la interleucina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α).

La PCR pertenece a una familia de proteínas pentaméricas dependientes de calcio llamadas pentraxinas. Aunque la PCR se produce como monómero, la molécula funcional está compuesta por cinco subunidades polipeptídicas de 23 kDa idénticas asociadas de manera no covalente en una configuración anular con simetría cíclica.

Las pentraxinas son proteínas que han subsistido a través de la evolución, con proteínas homólogas entre especies filogenéticamente distantes.

Sin embargo, hay grandes variaciones en la organización de las subunidades, en el ensamblaje proteico y en la cinética de la PCR entre especies, por lo que se deben extremar precauciones al extrapolar al humano los datos obtenidos en modelos animales.

Mecanismos de acción propuestos de la PCR.-

La PCR se une con gran afinidad a una amplia variedad de ligandos tanto autólogos (lipoproteínas plasmáticas nativas y modificadas, membranas celulares dañadas, residuos de fosfatidilcolina, histonas, cromatina,

ribonucleoproteínas pequeñas y células apoptóticas), como extrínsecos (glucanos, fosfolípidos y otros componentes somáticos y capsulares de bacterias, hongos y parásitos). Cuando la PCR está unida a ligando macromoleculares es reconocida por C1q y activa la vía clásica del complemento; adicionalmente, provee sitios de unión para el factor H, regulando la amplificación de la vía alterna y a las convertasas de C5. Por otro lado, inhibe el ensamblaje de los componentes terminales del complemento (C5 – C9), atenuando la formación del complejo de ataque a la membrana y limitando la lisis celular por esta vía. Otros efectos de la PCR semejan algunas propiedades de la fracción cristalizable (Fc de las inmunoglobulinas.

Esta proteína es capaz de unir complejos y facilitar la depuración de detritus soluble y partículas apoptóticas, al ser reconocida por los receptores para la Fc de la IgG (FcγR) sobre los macrófagos activados.

La capacidad de la PCR para activar el complemento y opsonizar partículas parece ser importante en la respuesta de la inmunidad innata frente a los patógenos. La ausencia de cualquier deficiencia congénita conocida de la PCR y su conservación filogenética sugieren que esta proteína debe tener gran importancia en la supervivencia de los individuos.

Cuando una célula en apoptosis es opsonizada y posteriormente fagocitada por macrófagos, induce la producción y liberación de diversas citocinas (como el factor de crecimiento transformante β), que inhiben el desarrollo de respuestas inmunológicas adaptativas. La PCR tiene la capacidad tanto de opsonizar células apoptóticas, como de desacoplar las proteínas del complejo de ataque a la membrana dependiente del complemento. Esto permite una mayor permanencia de las células apoptóticas antes de ser eliminadas, aunque facilitando su captación por fagocitos. Así, la PCR juega un papel preponderante en limitar la activación de respuestas de inmunidad adaptativa. Esto ha sido demostrado en modelos murinos carentes (knock-out) para el gen de la proteína amiloide sérica A (principal pentraxina en esa especie), los cuales desarrollan respuestas de autoinmunidad espontánea.

Es interesante que los pacientes con lupus eritematoso generalizado, el prototipo de enfermedad mediado por complejos inmunes y anticuerpos autorreactivos, presenten una tasa muy baja de producción de PCR.

Cinética de la PCR.-

La síntesis de Novo de la PCR principia a las 6 horas después de iniciado el estímulo inflamatorio y alcanza su máximo a las 24-72 horas. Su vida media es relativamente corta (19 horas), pero su concentración plasmática es constante bajo cualquier condición y no se modifica con la ingestión de alimentos ni presenta variación circadiana, en contraste con las proteínas de la coagulación y otras de fase aguda. Una vez finalizado el estímulo de IL-6, la PCR regresa a valores normales al cabo de 7 días. Con esto, el índice de producción de la PCR es el único determinante de los niveles circulantes de la proteína, reflejando en forma directa la intensidad de los procesos patológicos que estimularon su síntesis.

La concentración media de la PCR en donadores sanos es de 0.8 mg/L, pero después de un estímulo inductor, esta proteína puede incrementar su producción más de 10,000 veces. Los niveles séricos de PCR tienden a aumentar con la edad, probablemente como reflejo del incremento en la frecuencia de procesos inflamatorios subclínicos y de la cantidad de fenómenos apoptóticos. Se han detectado niveles séricos discretamente más elevados en mujeres que en varones.

Al igual que la proteína amiloide sérica A (SAP), las características cinéticas de la PCR le proporcionan cualidades para considerarla como una proteína que refleja de manera fidedigna un fenómeno de fase aguda. Existe menos evidencia clínica sobre la utilidad de la SAP en comparación con la PCR y los ensayos para cuantificarla son poco accesibles y no están estandarizados.

Interpretación de los niveles séricos de PCR.-

La síntesis de PCR depende de la concentración de mediadores inflamatorios producidos en el sitio de daño que llegan al hígado; por lo tanto, un valor normal de PCR no necesariamente indica ausencia de inflamación.

Empleando métodos de detección de alta sensibilidad, la distribución de PCR es muy similar entre géneros y grupos étnicos. Los valores de 0.3, 0.6, 1.5, 3.5 y 6.6 mg/L corresponden a los puntos de corte estimados para los percentiles 10, 25, 50, 75 y 90. Una forma alternativa más fácilmente asequible es el considerar valores de < 1 , 1 a 3 y > 3 mg/L como grupos de bajo, moderado y alto riesgo para desarrollar eventos coronarios agudos a futuro.

En general, cuando la PCR es < 10 mg/L traduce procesos inflamatorios leves como gingivitis, angina o ejercicio vigoroso. Elevaciones moderadas (10-100 mg/L) se encuentran en el infarto agudo del miocardio, la pancreatitis, las infecciones de mucosas (bronquitis, cistitis) y en la mayoría de las enfermedades reumáticas. Una concentración mayor de 100 mg/L se encuentra en las infecciones bacterianas agudas graves (como en la sepsis), traumatismos mayores (incluyendo quemaduras extensas) o vasculitis sistémica.

Es importante aclarar que frecuentemente los valores de PCR se informan en mg/dl, por lo que habrá que tener especial cuidado sobre las unidades de medición al interpretar los resultados.

Las ventajas de la PCR en comparación con otros indicadores de fase aguda, explican su uso cada vez más extendido.

Para evitar posibles errores durante la determinación, se recomienda obtener dos mediciones de PCR con un intervalo de tiempo entre ellas y considerar el promedio de ambas.

I. SEPSIS SEVERA Y SHOCK SÉPTICO, DEFINICIONES.

La sepsis, el shock séptico y las secuelas adversas de la respuesta sistémica inflamatoria a la infección constituyen una de las causas más frecuentes de

mortalidad en las unidades de cuidados intensivos no coronarias. En los últimos años se ha evidenciado un incremento tanto en la incidencia de sepsis, como en la mortalidad relacionada con ella, a pesar de los grandes avances en el conocimiento de su fisiopatología y en la tecnología de soporte vital del paciente crítico.

En base a los resultados de la experimentación preclínica y animal, se acepta que es necesaria una intervención terapéutica precoz para mejorar la supervivencia en la sepsis severa y el shock séptico. Pero para hacer esto posible, es mandatorio poder realizar un diagnóstico clínico, rápido y a pie de cama de estos cuadros. Con este fin, en el año 1991 se celebró una conferencia consenso en la que se propusieron nuevas definiciones, siendo en la actualidad las más aceptadas. Las definiciones propuestas de SIRS y sepsis fueron evaluadas en un estudio prospectivo. La mortalidad de los pacientes que no cumplieron criterios de SIRS fue 3%, con dos criterios 7%, con tres criterios 10%, con cuatro criterios 17%, la de los pacientes con sepsis 16%, con sepsis severa 20% y con shock séptico 46%.

II FUENTES DE INFECCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA MICROBIANA.

1. SIRS, SEPSIS E INFECCION.

Sólo una limitada proporción de pacientes que presentan SIRS (42%), tiene infección documentada microbiológicamente, mientras que en el caso de sepsis severa o shock séptico estas cifras se elevan hasta un 70%.

2. FUENTES DE INFECCION EN PACIENTES SEPTICOS

Las cuatro fuentes principales de infección en pacientes con sepsis severa son, en orden decreciente, el pulmón, el abdomen, el tracto urinario y la bacteriemia primaria.

3. EPIDEMIOLOGIA MICROBIANA.-

Actualmente, entre los episodios bacteriémicos, los gérmenes gram-positivos son más frecuentes que los gram-negativos (55% vs 45%), debido

especialmente al incremento de infecciones por catéter. Sin embargo, en la sepsis severa, la proporción de gram-positivos y gram-negativos es similar (48% vs 46%), reflejando el bajo riesgo de sepsis severa asociada a la infección causada por el estafilococo coagulasa-negativo. En la sepsis severa no bacteriémica, los gérmenes gram-negativos parecen predominar. Estos datos sugieren que las características microbiológicas de la infección no son un determinante principal de la presentación clínica e intensidad de la respuesta del huésped a la infección.

III. FACTORES DE RIESGO Y MANIFESTACIONES CLINICAS.

La existencia de alguno de estos factores predisponentes junto con las manifestaciones clínicas permite el diagnóstico de sepsis, de tal modo que permita instaurar un tratamiento antibiótico precoz, lo cual ha demostrado disminuir la aparición del shock y la mortalidad asociada a sepsis.

La sepsis evoluciona con frecuencia a la disfunción multiorgánica. El riesgo de muerte aumenta un 15 – 20% por cada órgano disfuncionante y así, una media de dos órganos fallando durante una sepsis severa se asocia a una mortalidad del 30 al 40%. Las disfunciones orgánicas más comunes son las siguientes:

1. DISFUNCION TERMORREGULADORA

Caracterizada por la presencia de hipertermia o hipotermia, apareciendo ésta última especialmente en caso de edades extremas, sepsis profunda o enfermedad debilitante subyacente.

2. DISFUNCION RESPIRATORIA

La sepsis se detecta casi siempre por la aparición de taquipnea o hiperventilación e hipoxemia. La sepsis provoca demandas extremas a los pulmones, requiriendo un volumen minuto alto precisamente en un momento en el que la compliance del sistema respiratorio está disminuida y la resistencia en la vía aérea aumentada por broncoconstricción, dificultándose la eficacia de

la musculatura respiratoria. Casi el 85% de los pacientes necesitan ventilación mecánica de 7 a 14 días y más de la mitad desarrollan lesión pulmonar aguda moderada o severa (síndrome de distress respiratorio del adulto), detectándose en la radiografía de tórax infiltrados alveolares intersticiales reflejando la existencia de edema pulmonar por aumento de la permeabilidad alveolar capilar, produciéndose hipoxemia marcada.

3. DISFUNCION CARDIOVASCULAR

Aparece hiperdinamia (taquicardia e hipotensión), con mala distribución del flujo sanguíneo a los diferentes órganos (shock distributivo). Aunque el gasto cardíaco puede aumentar inicialmente, pronto aparece una depresión miocárdica con disfunción ventricular izquierda, pudiendo añadirse un componente cardiogénico al edema pulmonar. Por otro lado, la hipoxemia origina una respuesta refleja en forma de vasoconstricción (vasoconstricción pulmonar hipóxica), dando lugar a hipertensión pulmonar con disfunción ventricular derecha por incremento de su postcarga.

4. DISFUNCION METABOLICA

La situación de shock se produce por un inadecuado aporte del sustrato metabólico, especialmente del oxígeno, o por un uso inadecuado del mismo (disminución de la extracción tisular de oxígeno), resultando una acidosis láctica. En un primer momento el consumo de oxígeno tisular es normal o está aumentado en dependencia del aporte, para luego estar disminuido. Otras alteraciones metabólicas encontradas en la sepsis son: hiperglucemia (fase precoz), hipoglucemia (fase tardía), hipomagnesemia, hipofosfatemia, hipokalemia, hiponatremia e hipocalcemia.

5. DISFUNCION RENAL

Es común la oliguria transitoria, en relación a la hipotensión. Sin embargo, el restablecimiento del flujo urinario optimizando la volemia y normalizando la presión arterial no previene la aparición de necrosis tubular aguda y fracaso renal. Menos del 5% de pacientes con fallo renal requieren diálisis.

6. DISFUNCION GASTROINTESTINAL

Es frecuente la existencia de íleo, que dura típicamente uno ó más días a pesar de haber corregido la hipoperfusión tisular, con disminución del pH gastrointestinal, y hemorragia digestiva por lesiones de stress.

7. DISFUNCION HEPATICA

En pacientes con función hepática normal previamente, son comunes las elevaciones de bilirrubina y de los niveles séricos de aminotransferasas, aunque no es frecuente el fallo hepático severo.

8. DISFUNCION HEMATOLOGICA

Aparece leucocitosis, leucopenia o desviación izquierda, trombocitopenia o coagulopatía subclínica con alargamientos moderados bien del INR, bien del TPTA. La coagulación intravascular diseminada no es frecuente, aunque la sepsis severa si es común que curse con ella. La activación masiva del sistema de la coagulación puede ocasionar la producción y depósito de fibrina, dando lugar a trombosis microvascular en varios órganos, contribuyendo así a la aparición del fracaso multiorgánico. Esta situación origina una depleción de los factores de coagulación y de las plaquetas, incrementando paradójicamente el riesgo de hemorragia.

9. DISFUNCION NEUROMUSCULAR Y DEL SNC

A lo largo de la evolución de la sepsis existe riesgo para el desarrollo del síndrome de debilidad neuromuscular prolongada (polineuropatía del enfermo crítico) por degeneración axonal. Son comunes las alteraciones del estado mental en forma de confusión, desorientación, letargia, agitación, obnubilación e incluso coma.

10. PARTICULARIDADES EN EL ANCIANO

En los pacientes de edad avanzada las manifestaciones pueden cambiar algo. Con frecuencia no hay fiebre sino hipotermia por la existencia previa de una disfunción termorreguladora, las manifestaciones neurológicas son muy

frecuentes y las disfunciones aparecen en órganos anteriormente disfuncionantes. En comparación con los pacientes más jóvenes, los ancianos sépticos tienden a desarrollar más shock y MODS, acompañándose de una mayor mortalidad.

IV. FISIOPATOLOGÍA.

1. FACTORES GENÉTICOS

¿Por qué algunos individuos y no otros se infectan y sucumben por las graves complicaciones de la sepsis severa? Existen datos suficientes como para pensar que tanto el riesgo de adquirir la infección como el riesgo de desarrollar complicaciones severas están determinados por factores genéticos del huésped. Estos incluyen defectos de genes únicos que afectan a receptores celulares; variantes genéticas que alteran la función de distintos mediadores inmunológicos, fisiológicos y metabólicos; o polimorfismos del ADN específicos de determinadas regiones génicas.

2. LA CASCADA INFLAMATORIA

En condiciones normales, cuando se produce una invasión microbiana del organismo, el sistema inmune pone en marcha una secuencia de acontecimientos denominada *cascada inflamatoria*.

A- Las Citoquinas

La cascada inflamatoria se produce por la liberación de unos compuestos endógenos denominados *citoquinas*. Estos péptidos dan lugar a complejas reacciones inmunológicas que, en caso de superar los mecanismos naturales de control, pueden conducir al fallo multiorgánico y, potencialmente, a la muerte. Se han descrito 18 citoquinas con el nombre de *interleukinas* (IL), mientras que otras mantienen su descripción biológica original, como es el caso del *factor de necrosis tumoral* (TNF- α).

Algunas citoquinas favorecen la inflamación y se denominan *proinflamatorias*, como por ejemplo el TNF- α , la IL-1 y la IL-8; otras, inhiben la activación de

las citoquinas proinflamatorias y se denominan *antiinflamatorias*, como la IL-6; y otras, como la IL-4, IL-10 y la IL-13, actúan indistintamente según los procesos biológicos. El *interferón* (INF- γ) es otro ejemplo de esto último, aunque por lo general se tiende a considerarlo como proinflamatorio porque aumenta la actividad del TNF- α e induce la síntesis de *óxido nítrico* (NO).

B- La respuesta inflamatoria

A pesar de la complejidad de la respuesta inmune inflamatoria, se puede elaborar un diagrama razonable de los hechos bioquímicos que se producen en la sepsis. La presencia de microorganismos o de la endotoxina/lipopolisacaridasa (endotoxina/LPS), que es el componente polisacárido de la toxina bacteriana, además de activar al complemento, produce la activación de los macrófagos, los cuales sintetizan el TNF- α , el cual se une principalmente al pulmón, riñón e hígado, estimulando la producción en linfocitos, macrófagos y células endoteliales (aunque no sólo en ellos) de las interleukinas, el interferón, el factor estimulante de colonias de neutrófilos (FECN) y el factor activador plaquetario (PAF). El interferón y la IL-1 estimulan la síntesis y liberación endotelial de óxido nítrico. Todos estos mediadores mencionados, junto con el complemento activado, inducen la quimiotaxis de neutrófilos en los órganos diana (pulmón, hígado y riñón), dando lugar a su activación. La activación del complemento da lugar además a la degranulación de los mastocitos, liberándose histamina y serotonina, y a la activación del sistema kalikreína (K-K), con la producción de bradikina.

La activación de los neutrófilos tiene dos consecuencias: su degranulación, con la liberación de sus enzimas proteolíticas y la producción de radicales libre de oxígeno. Estos últimos originan la peroxidación de los fosfolípidos de la membrana celular, cuya consecuencia es la producción de leukotrienos y prostanoïdes, estación última de la cascada inflamatoria.

Todos estos mediadores inflamatorios, debido a sus acciones, son causa de las disfunciones orgánicas que caracterizan el cuadro clínico descrito del shock séptico.

1- Disfunción termorreguladora.

Debida fundamentalmente a las interleukinas, especialmente la IL-1 y la IL-6, al TxA2, la PGE2 y la prostaciclina.

2- Disfunción respiratoria

La taquipnea y la hiperventilación se deben al TxA2, la PGE2 y la prostaciclina. El aumento de la permeabilidad alveolo capilar está producida por el TNF- α , la IL-1, la IL-8, el PAF, las fracciones activadas del complemento C3a y C5a, la bradikina, la histamina, la serotonina, la β -glucuronidasa, la elastasa, los leucotrienos LTB4 y LTC4 y el TxA2. La histamina, los leucotrienos LTC4, LTD4 y LTE4, la PGF2 y el TxA2 originan un incremento de la resistencia de la vía aérea. El aumento de la permeabilidad alveolo capilar es el causante del edema pulmonar alveolo intersticial y lesión pulmonar aguda, origen de la disminución de la compliance pulmonar y de la hipoxemia a pesar de la taquipnea refleja.

3- Disfunción cardiovascular

La taquicardia obedece a la PGE2, a la prostaciclina y al TxA2, además de respuesta refleja ante la hipotensión por la vasodilatación producida por el TNF- α , el PAF, la bradikina, la histamina, la serotonina, los leucotrienos y la PGE2. Por otro lado, la hipotensión se debe también a la caída del gasto cardíaco originada por el PAF y por factores depresores miocárdicos entre los que están el NO, el TNF- α , la IL-1 y la IL-6.

La alteración del flujo coronario, consecuencia de la vasoconstricción coronaria de los leucotrienos y de la vasodilatación coronaria mediada por los factores mencionados anteriormente y especialmente por la prostaciclina, juega también un papel importante en la disfunción miocárdica.

En el territorio pulmonar, la hipertensión obedece a tres causas: a la vasoconstricción hipóxica pulmonar; a la contracción del músculo liso vascular producida por el TxA2 y las fracciones del complemento C3a y C5a; y a la

agregación plaquetaria en los capilares pulmonares que da lugar a trombosis en los pequeños vasos, mediada por el TNF- α , la IL-1 y el PAF

4- Disfunción metabólica

El NO inhibe la respiración mitocondrial, originando una alteración de la utilización tisular del oxígeno. La situación de shock, junto con las acciones del TxA2, la PGE2 y la prostaciclina, son los responsables de la acidosis láctica. A su vez, el TNF- α desencadena la liberación de las hormonas de stress (GH, ACTH y cortisol), dando lugar a la hiperglucemia de la fase inicial del shock séptico y la IL-1 estimula síntesis de ACTH, cortisol e insulina.

5- Disfunción renal, gastrointestinal y hepática

Tienen su origen además de en la hipoperfusión tisular, en la citotoxicidad del NO y en la citolisis producida por la activación del complemento y en el edema intersticial consecuencia del aumento de la permeabilidad capilar producida por el TNF- α , la IL-1, la IL-8, el PAF, las fracciones activadas del complemento C3a y C5a, la bradikinina, los leucotrienos LTB4 y LTC4 y el TxA2.

Por otro lado, el sistema reticuloendotelial del hígado actúa como filtro mecánico e inmunológico de la sangre portal, pero en la sepsis suele estar disfuncionante; la consecuencia es el paso de neutrófilos y citoquinas a través de la microcirculación hepática hacia la circulación sistémica, dando lugar a la adhesión, acumulación y degranulación de neutrófilos en los órganos diana y a la potenciación de la respuesta sistémica inflamatoria.

6- Disfunción hematológica

La IL-1 y el FECN estimulan la liberación de neutrófilos de la médula ósea dando lugar a la leucocitosis y desviación izquierda. Por otra parte, la acumulación de los neutrófilos en los órganos diana con la consiguiente activación y degranulación, sería la responsable de la leucopenia. Esta adhesión de neutrófilos está mediada por el TNF- α , por la unión de las fracciones

activadas del complemento con sus receptores a nivel celular, por la IL-1, IL-8 y el PAF. Además, la IL-1 estimula la producción de linfocitos.

Las alteraciones de la coagulación en la sepsis (activación de la coagulación, depresión de los mecanismos inhibitorios de la coagulación e inhibición del sistema fibrinolítico) están mediados por el TNF- α , la IL-1, la IL-6, el PAF y la activación del complemento.

7- Disfunción del SNC

Aunque existen datos que sugieren que las citoquinas proinflamatorias suprimen directamente la función del SNC, los efectos acumulativos de la hipotensión y la hipoxemia suelen ser los responsables de los cambios en el estatus mental, especialmente en el anciano.

V. DIAGNOSTICO.

1. CLINICO

El diagnóstico se basa en el cuadro clínico, ya comentado (fiebre o hipotermia, obnubilación, hiperventilación, piel roja y caliente, e hipotensión). Es posible que los pacientes ancianos, los debilitados o los inmunosuprimidos no manifiesten las características obvias de una infección localizada, puesto que en ellos los mecanismos inflamatorios están disminuidos, y la incapacidad de formar pus hace que sea difícil demostrar el origen de la sepsis o que no presenten fiebre. También es probable que las personas con mala función cardíaca o hipovolemia experimenten hipotensión más grave inducida por la sepsis, y piel fría, similar a la que se observa en el shock cardiogénico o hipovolémico. También se produce oliguria y obnubilación, manifestaciones no específicas de sepsis, a menos que la obnubilación o la confusión precedan al inicio de la hipotensión grave.

2. DATOS DE LABORATORIO

Los estudios básicos de laboratorio son útiles para sugerir un cuadro séptico como causa del estado de shock. Se practicará obligatoriamente un

hemograma, función renal, ionograma, oximetría arterial y equilibrio ácido-base, estudio de la coagulación, sedimento de orina, y cualquier otra determinación analítica que la clínica del paciente requiera. La leucocitosis y desviación izquierda son casi constantes; cuando la cifra leucocitaria es baja, casi todos los leucocitos periféricos son formas jóvenes o inmaduras, en pacientes sépticos que no reciben tratamiento citotóxico previo. La trombocitopenia es frecuente. Incluso cuando no hay hiperventilación clínica evidente, los gases sanguíneos arteriales con frecuencia demuestran alcalosis respiratoria, a veces con ligera hipoxemia. También es frecuente la acidosis metabólica, con ascenso de la concentración de lactato, antes de la reanimación adecuada, con alcalosis respiratoria para intentar compensar dicha acidosis.

3. ETIOLOGICO

Es muy importante efectuar el diagnóstico microbiológico del agente infectante, pues ello nos permitirá a posteriori adaptar la pauta antibiótica empírica que inicialmente se adopte. Para ello se efectuarán un mínimo de dos hemocultivos, un urocultivo y cultivo de esputo y/o de cualquier otra secreción o producto biológico del paciente que pueda estar infectado. La búsqueda de posibles focos como origen de sepsis obligará a efectuar una radiología de tórax y abdomen, ecografía abdominal o tomografía axial computarizada, punción lumbar u otra exploración pertinente, según la clínica del paciente. La ecografía abdominal puede ser de gran utilidad para localizar colecciones o para demostrar dilatación y/u obstrucción de vísceras huecas, como colédoco y uréter.

4. HEMODINAMICO

Deben adoptarse rápidamente y de forma simultánea, una serie de medidas encaminadas a diagnosticar etiológicamente al paciente, mientras se mantiene la hemodinámica, para lo cual nos será de gran utilidad la colocación de un catéter en arteria pulmonar (Swan- Ganz): siendo lo característico del shock séptico: un estado hiperdinámico con índice cardiaco elevados de 3.5 – 7 L/min.m² después de corregir la hipovolemia, indicada por una presión en

cuña de la arteria pulmonar mayor de 10 mmHg ; con una disminución de las resistencias vasculares sistémicas que conducen a hipotensión (PAS < 90 mmHg) a pesar de un índice cardiaco normal ó por encima de lo normal, Fc elevada, con un índice de trabajo ventricular tanto izquierdo como derecho disminuidos, que no aumenta a pesar de aumentar la precarga como ocurre en otros pacientes críticos no sépticos o bien sépticos pero en shock; con un consumo de oxígeno normal o reducido incluso en presencia de una aporte de oxígeno aumentado, con índice de extracción de oxígeno disminuido, una diferencia arteriovenosa de oxígeno disminuida, con una saturación venosa mixta elevada.

Otras enfermedades con desviación de la sangre arterial a la circulación venosa también producen estos patrones; incluyen fístulas arteriovenosas, cortocircuitos intracardiacos de izquierda a derecha por defectos en el tabique interauricular o interventricular y enfermedad ósea de Paget. Los pacientes con hipotensión atribuible a múltiples causas pueden presentar un patrón hemodinámico que no es típico de ninguna alteración en particular. La circunstancia más común es el compromiso grave de la función cardiaca relacionado con la sepsis. En estos casos la RVS es baja o sólo menor a la esperada en un paciente con disfunción cardiaca. Sin embargo, el gasto cardiaco no es tan alto como podría encontrarse en un shock séptico, ni tan bajo como se observaría en un shock cardiogénico.

VI. TRATAMIENTO.

Para mantener las constantes vitales, es preciso la monitorización tanto de la presión arterial como de la venosa, mediante la colocación de catéteres centrales que nos permitan la reposición hidroelectrolítica. Se deberá controlar estrechamente la diuresis, como dato indicativo de la perfusión tisular, y la función respiratoria asegurando la correcta oxigenación.

El tratamiento médico consistirá en medidas generales de soporte y en una antibioterapia específica. El hallazgo de cualquier colección obligará a valorar el drenaje, lo cual es fundamental para la buena evolución del paciente.

El tratamiento antimicrobiano debe iniciarse precozmente en pacientes con sepsis. Los antibióticos intravenosos de amplio espectro deben comenzarse después de obtener los cultivos y las muestras apropiadas. Si se localiza la fuente de infección, se debe iniciar el tratamiento antibiótico más dirigido. Los estudios demuestran una mejora en la supervivencia en pacientes con bacteriemia en los que se identifica precozmente el foco de infección y el comienzo del tratamiento antibiótico apropiado es inmediato.

1. SELECCIÓN DE ANTIBIOTICOS PARA LOS PACIENTES CON SHOCK SEPTICO

A pesar de los avances en el tratamiento de soporte y en el uso de antibióticos de amplio espectro, la sepsis sigue siendo la principal causa de muerte en las UCIS no coronarias.

Los antibióticos combinados con la intervención quirúrgica cuando esté indicada como tratamiento de la infección y el soporte vital son el pilar principal para el tratamiento para los pacientes con sepsis. Una vez que la infección ocurre, los factores que empeoran el pronóstico son: las edades extremas, la neutropenia, las enfermedades crónicas como cirrosis, diabetes mellitus, y neoplasias. La fuente de infección parece ser un importante determinante del resultado clínico. El mayor riesgo de desarrollar sepsis severa ocurre en pacientes con bacteriemia asociada a neumonía nosocomial. Los pacientes con infección intraabdominal y bacteriemia polimicrobiana o infecciones de la herida quirúrgica y bacteriemia tienen un riesgo significativo de desarrollar sepsis severa. La bacteriemia asociada con sonda vesical o catéteres intravasculares conllevan bajo riesgo de desarrollar shock séptico.

El resultado clínico también puede depender de factores microbiológicos. La incidencia de bacteriemia significativa ha aumentado, los organismos gram-positivos son responsables de aproximadamente el 50% de las bacteriemias, La

mortalidad causada por la bacteriemia por gram-positivos ha igualado o excede a la bacteriemia causada por los gram-negativos. Pero la bacteriemia no es un requisito para desarrollar un shock séptico, sólo 30-50% de los pacientes con sepsis tienen hemocultivos positivos. Las bacterias gram-negativas como grupo continúa siendo la mayor causa de muerte de la sepsis.

Varios patógenos se han identificado que incrementan el riesgo de shock y muerte. La infección del torrente sanguíneo causada por *Pseudomona aeruginosa*, *Candida albicans*, o *Enterococo faecium* multirresistente está asociado con aumento de la mortalidad.

La supervivencia mejora cuando se usa el antibiótico adecuado; sin embargo, la mortalidad continúa siendo significativa. En pacientes con bacteriemia por gram negativos, el tratamiento antibiótico apropiado disminuye la frecuencia del shock al 50%. La combinación de un aminoglicosido y un beta-lactámico es superior a la monoterapia para los pacientes con infección invasiva por *Pseudomona*, y para pacientes con bacteriemia por *Klebsiella*.

La selección antibiótica para la sepsis generalmente es empírica y basada en la sospecha del lugar de infección, el organismo sospechado, si la infección se ha adquirido en la comunidad o en el hospital, y en los factores específicos del huésped. Cuando los resultados microbiológicos estén disponibles, el tratamiento antibiótico debería modificarse a un agente de actividad más específica con espectro más reducido.

En la selección antibiótica debe tenerse en consideración el patrón de resistencia local para los patógenos nosocomiales y los adquiridos en la comunidad. Han aumentado la resistencia de las Enterobacterias a cefalosporinas de amplio espectro, y el enterococo a los glicopéptidos, y más recientemente el *Estafilococo áureos* meticilin-resistente puede limitar la selección antibiótica para las infecciones adquiridas en el hospital. En las infecciones adquiridas en la comunidad ha aumentado la resistencia del *Streptococo pneumoniae* a la penicilina. La disminución en la susceptibilidad a las cefalosporinas de tercera generación y la resistencia a otras clases de

antimicrobianos, incluidas quinolonas, puede limitar las opciones en el tratamiento de las enfermedades neumocócicas invasivas.

APACHE II.

En 1985, Kanauss y colaboradores presentaron una versión abreviada y mejorada del que era su precursor el APACHE I.

Utilizaron un análisis multivariado para seleccionar las variables más significativas con respecto a muerte hospitalaria y modificaron los rangos de asignación de puntaje en la escala de Glasgow, la creatinina y la gasometría. el numero de variables que continuaba teniendo precisión estadística para este nuevo escore eran doce.

Los autores presumen que el riesgo de muerte hospitalaria varia según el motivo de ingreso a las unidades de cuidados intensivos no coronarias, por lo que a cada paciente se le asigna una categoría diagnostica dentro de las 56 especificadas. Si su diagnostico principal no se encuentra dentro de ello se lo ubica de acuerdo con cinco categorías de disfunciones o fallas.

Cada una de las opciones tiene un coeficiente de riesgo obtenido de la base original que cuantifica el peso del diagnostico inicial en el pronostico de mortalidad. Esto fue validado en un grupo de 5815 pacientes en trece hospitales.

Sin embargo el APACHE II resulta extremadamente confiable para efectuar una estratificación de gravedad, ya que cada 5 puntos de aumento de mortalidad se incrementa de manera significativa.

Entre sus limitaciones podemos encontrar las siguientes:

1.- datos perdidos (13%); se observo que faltaban en los pacientes que se encontraban en mejor estado y por lo tanto no requería la totalidad de sus datos para su evaluación., entonces se les acepta como normales y se les asigna valor de cero a la variable.

2.- Errores en la recolección de los datos (18%): aun con un entrenamiento específico, la variabilidad en la recolección de datos persiste. sin embargo en modelos de simulación no se observo que modificaran el pronóstico de una población.

3.- Considerar una sola causa de ingreso: Los pacientes que ingresan ha la unidad de cuidados intensivos suelen sufrir mas de una enfermedad, por lo que seleccionar una sola es dificultoso.

A pesar de ello, es el puntaje inespecífico mas universal para la categorización de los pacientes en trabajos de investigación clínica para estratificación por gravedad.

Metodología de Aplicación del APACHE II

Consta de doce variables fisiológicas agudas continuas que se considera el peor valor de las primeras 24 horas de ingreso. Se le designa puntaje de 0 a 4 en sus variaciones de normalidad en más o menos. La suma de todos los puntos asignados es el score fisiológico agudo o APS. Si el paciente esta sedado, se le considera el puntaje de Glasgow previo; si tiene falla renal aguda se duplica el puntaje asignado al valor de creatinina; si recibe asistencia ventilatoria mecánica el puntaje de frecuencia respiratoria es el máximo.

Estas aclaraciones no las realizo el autor del presente score sino que se hace por consenso.

Estado de salud previo; esto se valora atreves de la edad considerada en intervalos de 45 años. Los antecedentes patológicos se suman de acuerdo con el tipo de ingreso (clínico, quirurgico programado o de urgencia) y solo si están presentes los consignados en la tabla de evaluación en forma exclusiva.

FORMULACION DEL PROBLEMA.

La Proteína C Reactiva nos sirve como marcador de mortalidad en pacientes que ingresan con shock séptico a terapia intensiva.

HIPOTESIS.

Los niveles elevados de proteína c reactiva al ingreso se relaciona con mayor mortalidad en pacientes con diagnostico de shock séptico.

OBJETIVO GENERAL.

- Comprobar si los niveles elevados de PROTEINA C REACTIVA se relaciona con mayor mortalidad en pacientes con shock séptico.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- Determinar el valor pronóstico de la PROETEINA C REACTIVA.
- Correlacionar sus niveles séricos y puntaje de score de APACHE II.
- Estratificar grupos de pacientes según los niveles séricos de PCR.

METODOLOGÍA

TIPO DE ESTUDIO

Estudio descriptivo-Analítico y Prospectivo

PACIENTES Y MÉTODOS:

Este estudio descriptivo- analítico y prospectivo fue realizado con datos de pacientes que ingresaron a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, un servicio polivalente de tercer nivel con 6 camas, desde el 01 de Enero de 2009 al 31 de Diciembre del 2009.

Se incluyeron en el trabajo los datos de todos los pacientes mayores de 18 años y de ambos sexos ingresados con Diagnostico de Shock séptico que requirieron soporte ventilatorio mecánico y soporte hemodinámico cuyo período de permanencia fue mayor de 24 horas.

Este trabajo de investigación fue aprobado por el Comité de Docencia e Investigación del “Hospital Nacional Arzobispo Loayza” para su realización.

PROCEDIMIENTO:

Se utilizo una ficha de recolección de datos, que fue el instrumento diseñado para la presente investigación. Se tomaron de cada uno de los pacientes los siguientes datos: edad, sexo, foco de origen del shock séptico, score de APACHE II de las primeras veinticuatro horas y niveles séricos de Proteína C Reactiva al ingreso.

El shock séptico de ingreso se clasifico según su origen en: foco respiratorio, abdominal, ginecológico, urinario y de tejidos blandos.

Para la determinación de Proteína C Reactiva en mg/dl se utilizó el método empleado por el laboratorio central del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, que es un inmunoturbidimétrico potenciado en partículas (Roche Diagnostics GMBH). Para dicho examen se separaron 10 ml de sangre de la extraída para los

estudios bioquímicos de rutina en unos tubos preparados para el procedimiento de muestra rutinaria de sangre de los pacientes seleccionados. Posteriormente se centrifugó a 2.500 rpm durante 5 minutos. El valor de referencia fue 0-0.5mg/dl, considerados como valores normales en nuestro hospital, con un intervalo de confianza del 95%.

CRITERIO DE INCLUSION

- Paciente mayor de 18 años.
- Paciente con estancia en la unidad mayor de 24 horas
- Paciente sin enfermedad terminal.
- Cumpla criterios diagnóstico de shock séptico según guías actuales.
- Paciente con asistencia ventilatoria mecánica.

CRITERIO DE EXCLUSION

- Pacientes con enfermedad terminal.
- Paciente con enfermedad inmunológica de base.

RESULTADOS

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En el presente trabajo de investigación se realizó el siguiente análisis estadístico. El número total de pacientes que ingresaron al estudio fue de 156, con 45 pacientes que fallecieron y 111 que sobrevivieron.

La media de edad del total fue 46.80, con una desviación estándar de ± 17.11 y una mediana de 53.5 y moda de 42 para las edades de los pacientes.

Del total de 156 pacientes: 59(37.82%) del total fueron varones y 97 (62.17%) fueron mujeres.

El shock séptico se clasificó en los siguientes focos: foco respiratorio 80 (51.28%), abdominal 55 (35.25%); ginecológico 8 (5.12%); urinario 5 (3.20%) y foco tejidos blandos 8 (5.12%).

Los días de hospitalización en el presente estudio fueron tomados desde el primer día de ingreso hasta el día 28 y clasificados en semanas respectivas.

Durante la hospitalización se observó que el mayor número de pacientes tuvieron una estancia hospitalaria de entre 8 y 14 días con 84 (53.84%) pacientes, seguido de 1 a 7 días con 36 (23.07%) pacientes y el menor número de hospitalizados corresponde entre los días 22 y 28 (4ta semana) con 12 (7.69%) pacientes.

Con respecto a los niveles encontrados de Proteína C Reactiva en el total de pacientes: $n=156$

Se encontró una media de 14,45 y DE $\pm 3,69$

Se encontró una mediana 14 mg/dl y una moda 12mg/dl

Se encontró una varianza 13,638

Con respecto al puntaje del score de APACHE II del total de pacientes que intervinieron en el estudio $n=156$

Se encontró una media de 18,08 y DE $\pm 6,57$

Se encontró una mediana de 17 y una moda de 15 puntos.

Se encontró una varianza de 43,26

Con respecto a los pacientes que sobrevivieron:

De los 156 pacientes que engloba el estudio, sobrevivieron 111 de los cuales la media aritmética de sus niveles de Proteína C Reactiva fue de 13,05 mg/dl con una mediana de 13, moda 12 así mismo con una desviación estándar de 2,805 y varianza de 7,86. Con respecto al puntaje del score de Apache II en los pacientes que sobrevivieron la media del puntaje total fue 15,85 su mediana 16 como su moda de 15 con una desviación estándar de 2,88 y varianza de 8,35.

Con respecto a los pacientes fallecidos:

45 pacientes fallecieron durante el estudio representando el 28.84% del total.

Los niveles séricos de Proteína C Reactiva tuvo una media de 18,76, una mediana de 19, una moda de 19 y una desviación estándar de 2,476. Asimismo con respecto al puntaje de la escala de Apache II se halló que en los pacientes fallecidos la media fue de 28.68, la mediana de 28, la moda de 26 con una desviación estándar de 3,55. Asimismo una varianza de 12,64.

Se realizó la prueba de hipótesis considerando los niveles séricos de PCR para determinar la significancia estadística entre nivel sérico de PCR en relación con mortalidad. Se dividió en 2 poblaciones alta mortalidad (individuos fallecidos) y baja mortalidad (individuos sobrevivientes).

Se analizó la diferencia para medias de dos extremos con un nivel de significancia de $p < 0,05$ encontrándose un valor estandarizado para la diferencia de medias de 11,51 que cae en la zona de rechazo de la hipótesis nula, el área bajo la curva (ROC) para la diferencia de medias fue de 0,025, por lo tanto se rechaza la hipótesis nula y se acepta la hipótesis alternativa.

Los dos grupos (vivos y fallecidos) con sus respectivos niveles de PCR provienen de poblaciones diferentes por lo tanto existe una diferencia significativa para los niveles de PCR para estos tipos de poblaciones y se puede inferir que los pacientes que fallecieron tuvieron niveles séricos de PCR mas altos que los pacientes que no fallecieron.

Por lo anterior se puede concluir que estadísticamente son significativo los niveles séricos de PCR alto tienen una relación casi directa con la mortalidad para los pacientes con diagnóstico de Shock Séptico que intervinieron en el presente trabajo de investigación.

En la prueba de t student podemos concluir que la diferencia entre niveles de PCR entre vivos y fallecidos hay una diferencia significativa con $p < 0.005$ siendo en los fallecidos mas alto el nivel de PCR por lo que se puede inferir que tiene relación estadísticamente significativa con la mortalidad.

Se aplico la prueba de t de student al score de APACHE II pudiendo concluir que la media del puntaje obtenido en los fallecidos es mayor que la media de los pacientes que sobrevivieron con una buena significancia estadística $p=0,005$.

El índice de correlación de spearman que se obtuvo al correlacionar niveles de PCR con puntaje de APACHE II tuvo alta correlación positiva (0,933). Lo que nos indica que existe una buena asociación entre niveles de PCR y puntaje de score de APACHE II para predecir mortalidad.

Se aplico la prueba diagnostica ROC para la Proteína C Reactiva y se determino que tiene una buena sensibilidad con buen valor predictivo positivo para los pacientes que tuvieron altos niveles de PCR y no sobrevivieron. A partir de 20 mg/dl de PCR tiene sensibilidad de 87% y VPP 74% así mismo para valores igual o superiores a 25 mg/dl la sensibilidad fue de 96% y VPP 72%. Por la cual se concluye que tiene una capacidad discriminativa buena en aquellos pacientes que ingresan con diagnóstico de shock séptico y alta probabilidad de muerte con IC 95%.

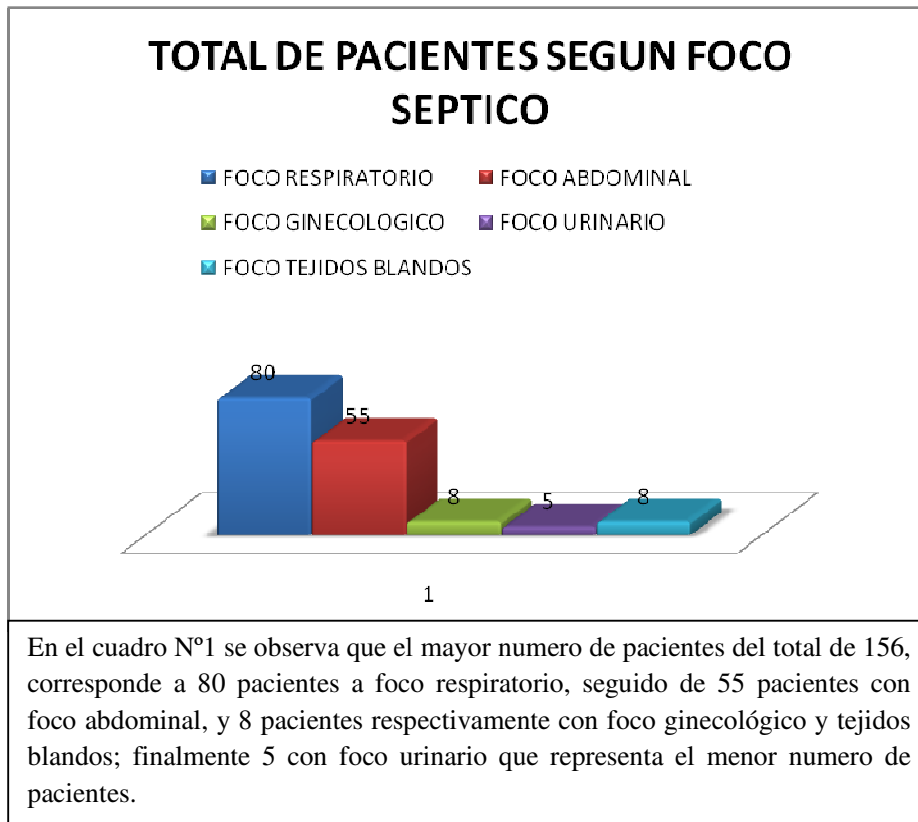
Se realizó la curva ROC para el score de APACHE II y se determinó que tiene una mejor sensibilidad para determinar mortalidad en relación a niveles séricos de PCR. Para un APACHE II de 35 puntos o más se encontró una S de 91% y VPP 73% con lo que se concluye que a mayor puntaje mayor poder discriminativo para determinar mortalidad con $p < 0,05$.

En relación a la prueba de hipótesis donde se consideró como H_0 a que no existe diferencia significativa entre APACHE II y PCR fue rechazada aceptándose la H_a que indica que existe una diferencia significativa dado que $Z = 3,68 > 1,96$ por lo tanto se concluye que el ROC de APACHE II es más sensible que el ROC del nivel de PCR para predecir mortalidad.

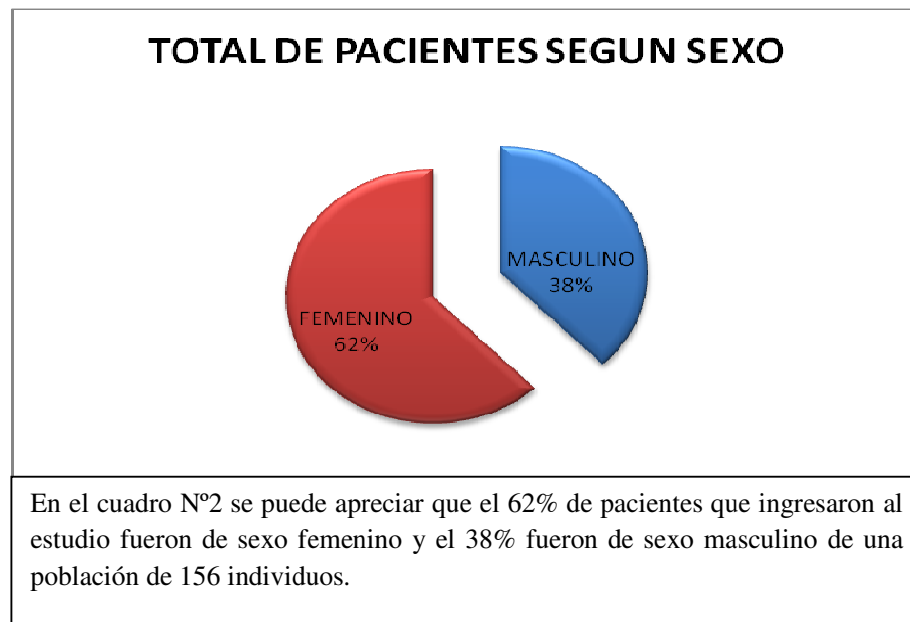
En cuanto al análisis de supervivencia se determinó que esta era menor a medida que aumentaban los días de ingreso a la unidad de terapia intensiva. A la vez se evidenció que los pacientes que sobrevivieron tuvieron en su mayoría niveles de PCR más bajos presentaron mayor supervivencia en relación aquellos que presentaron mayores niveles de PCR.

GRAFICOS Y CUADROS

Cuadro N° 1: Numero total de pacientes según foco séptico.



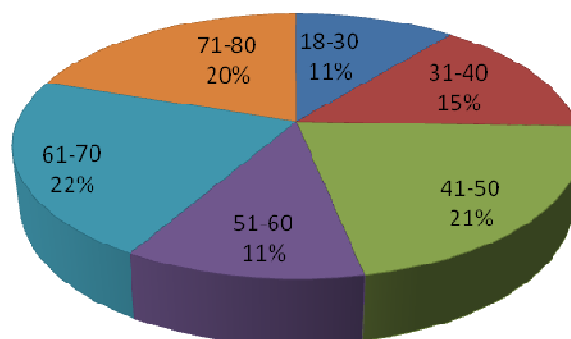
Cuadro N°2: Numero total de pacientes por sexo.



Cuadro N° 3: Número de pacientes según edad.

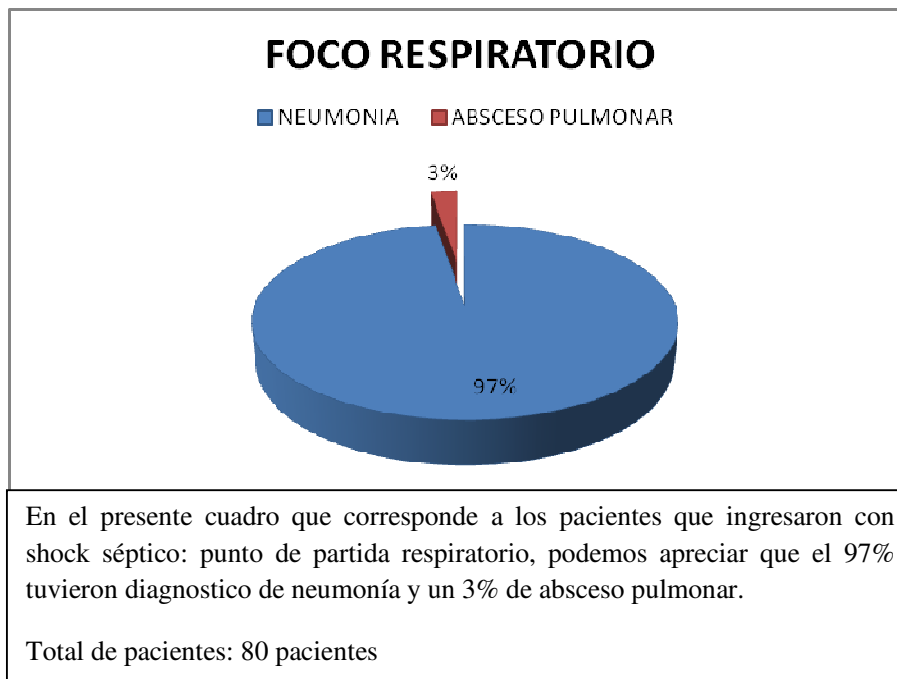
EDAD	NÚMERO
18-30	17
31-40	23
41-50	33
51-60	18
61-70	34
71-80	31
TOTAL	156

PORCENTAJE DE PACIENTES SEGUN EDAD

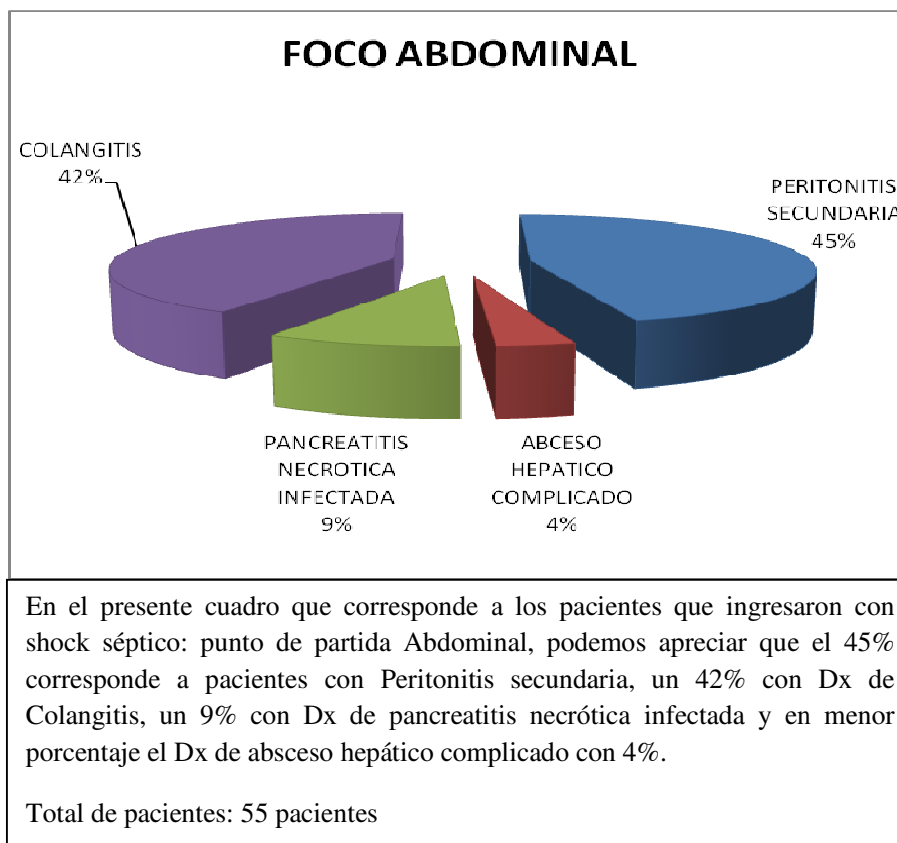


En el presente cuadro se puede observar que los grupos de edades de los pacientes que intervinieron en el trabajo estuvieron distribuidos casi equitativamente en tres rangos de edades. Como se puede apreciar en el rango de 41 -50 años tiene un 21% de la población que casi concuerdan con le rango de 61-70 años que están con un 22% asimismo para el rango de edades de 71 a 80 años con un 20% de la población total.

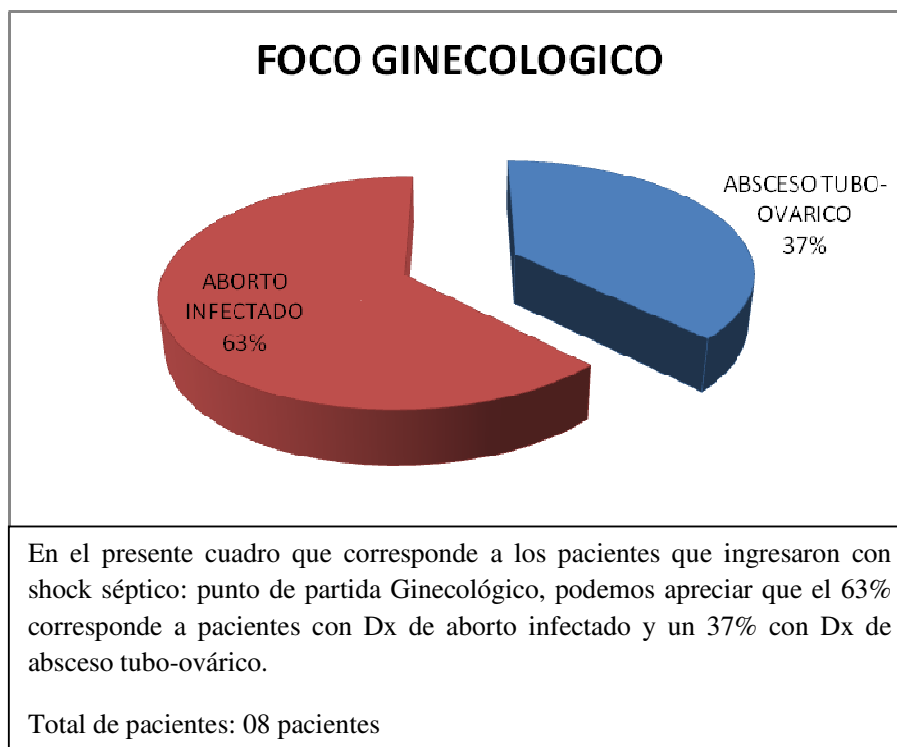
Cuadro N° 4: Porcentaje de pacientes según foco respiratorio específico



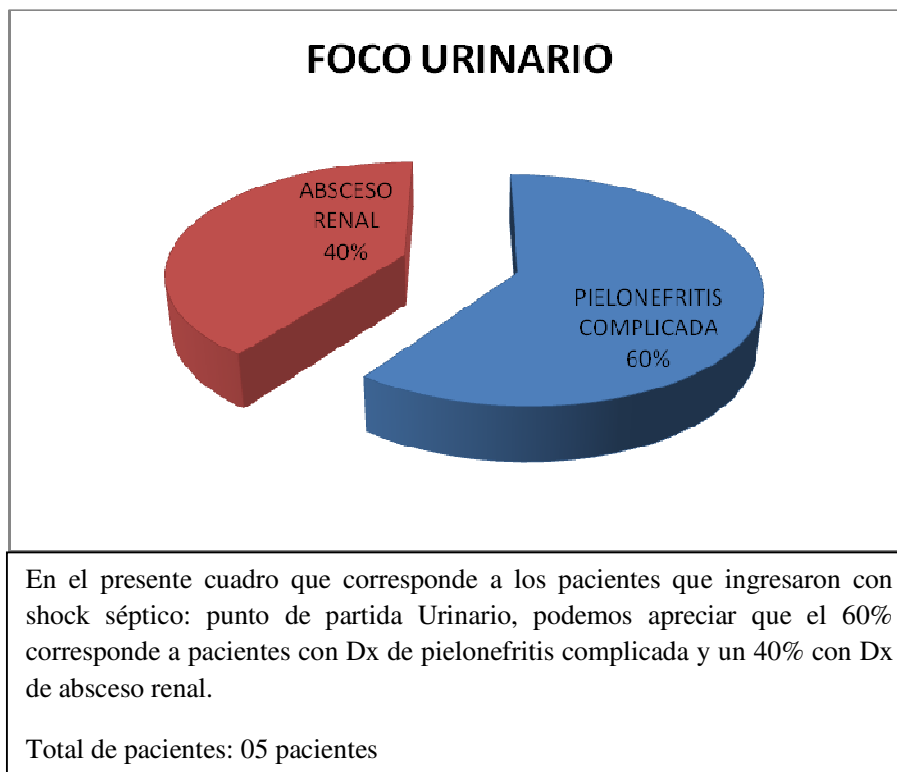
Cuadro N° 5: Porcentaje de pacientes según foco abdominal específico



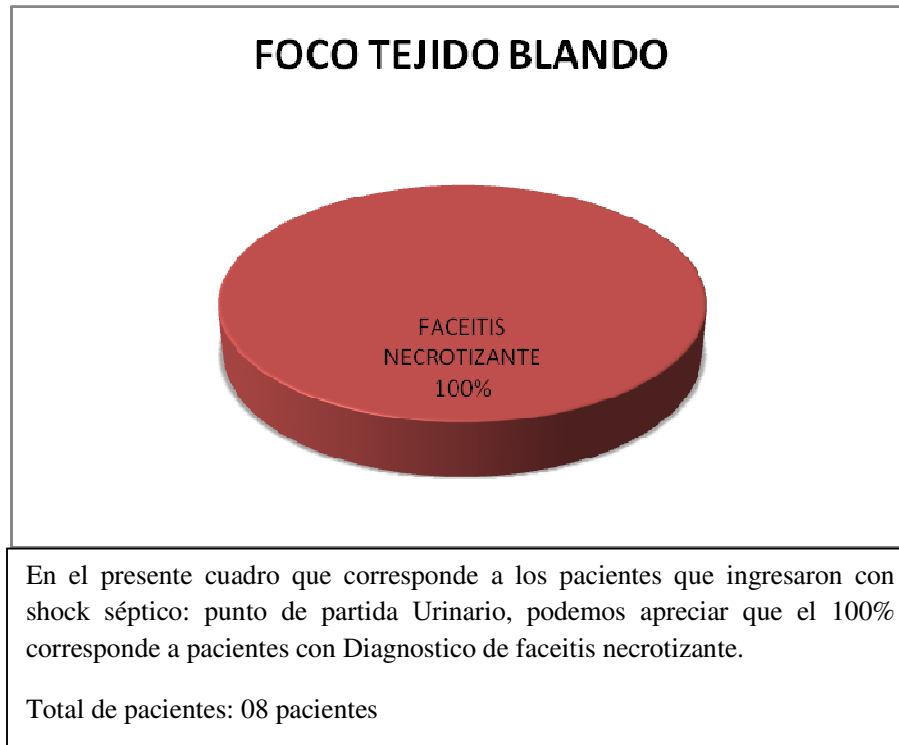
Cuadro N°6: Porcentaje de pacientes según foco ginecológico específico



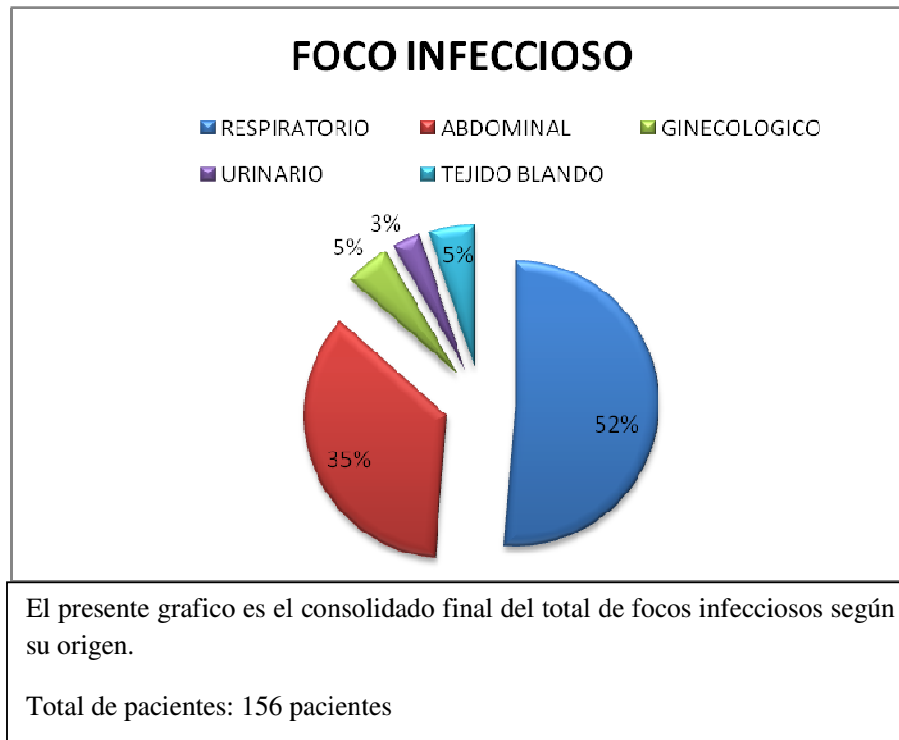
Cuadro N°7: Porcentaje de pacientes según foco urinario específico



Cuadro N°8: Porcentaje de pacientes según foco tejidos blandos específicos

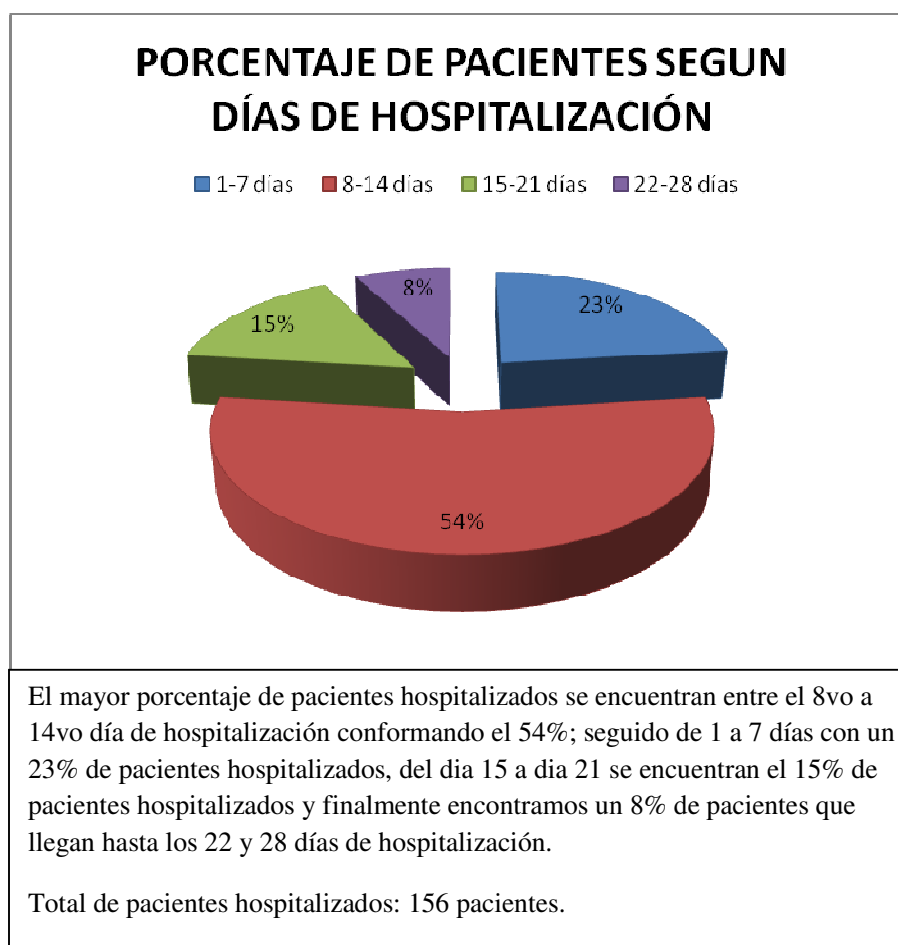


Cuadro N° 9: Porcentaje de pacientes con shock séptico según foco infeccioso.



Cuadro N° 10: Numero de pacientes según días de hospitalización en la unidad de terapia intensiva.

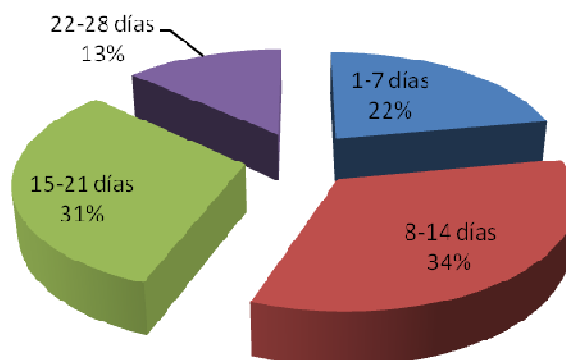
Días de hospitalización	N° PACIENTES
1-7 días	36
8-14 días	84
15-21 días	24
22-28 días	12



Cuadro N° 11: Mortalidad de pacientes por días de hospitalización en terapia intensiva.

Días de hospitalización	N° PACIENTES	Fallecidos
1-7 días	36	10
8-14 días	84	15
15-21 días	24	14
22-28 días	12	6
Total	156	45

FALLECIDOS EN TERAPIA INTENSIVA CON SHOCK SEPTICO



En el presente grafico se observa que la mayor mortalidad se encuentra entre el día 8 y el día 14 con 34%, seguido por un 31% que corresponde a los días 15 a 21, así como se aprecia un 22% de mortalidad en los pacientes cuya estancia hospitalaria fue de 1 a 7 días y finalmente entre los días 22 a 28 una mortalidad de 13% del total de fallecidos durante el trabajo de investigación.

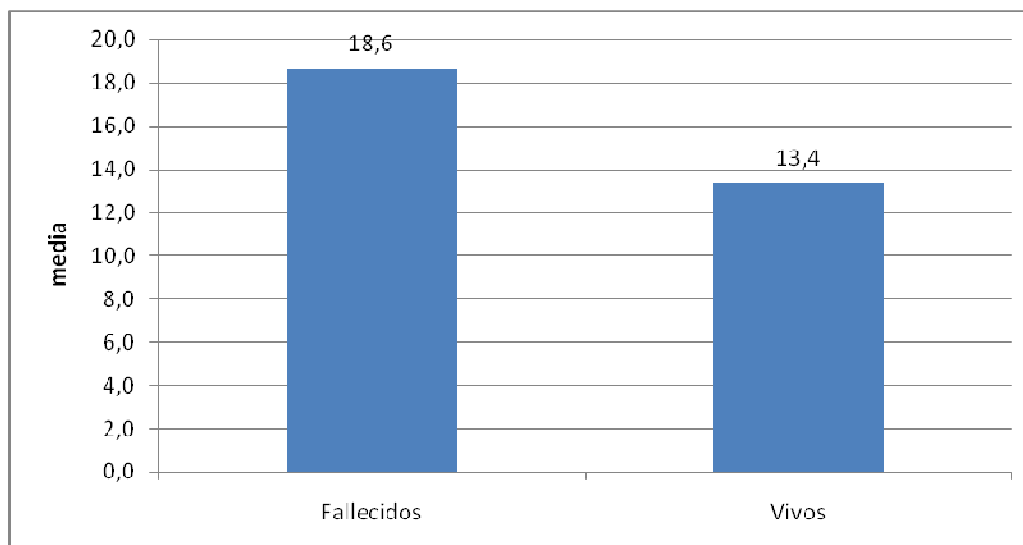
Total de pacientes Fallecidos: 45 pacientes.

Tabla N°1: Comparación de PCR según fallecidos y vivos

grupo	N	Media ⁺	Desviación típ.	IC al 95%		
				Límite inferior	Límite superior	P
Fallecidos	45	18.6	2.7	18.2	19.0	0.000*
Vivos	111	13.4	2.8	13.1	13.6	

*P=0.000<0.05 existe diferencias significativas; ⁺T student

De la tabla se aprecia que la media de PCR en fallecidos 18.6 (18.2, 19) y la media de PCR en vivos es de 13.4 (13.1, 13.6). Se encontró que la media de PCR es mayor significativamente P=0.000<0.05 que la media de del PCR de los vivos.



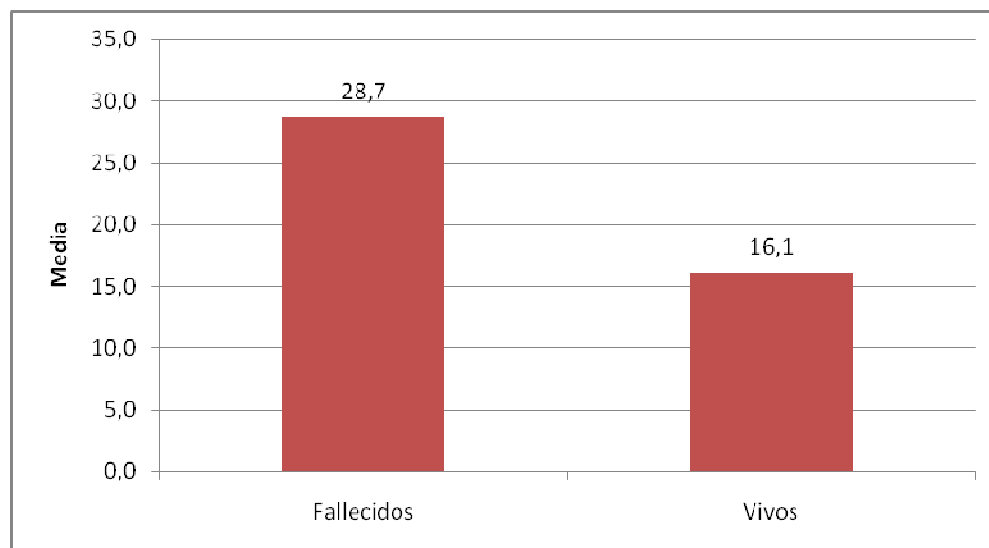
Del grafico podemos apreciar que los fallecidos tuvieron una media de PCR de 18 mg/dl mayor a los pacientes que sobrevivieron que tuvieron una PCR medio de 13,4 mg/dl. En ambos grupo hubo buena significancia estadística.

Tabla N°2: Comparación de apache según fallecidos y vivos

grupo	N	Media	Desviación estandar	IC al 95%		P
				Límite inferior	Límite superior	
Fallecidos	45	28.7	3.7	28.1	29.2	0.000*
Vivos	111	16.1	2.9	15.8	16.4	

*P=0.000<0.05 existe diferencias significativas; + T student

De la tabla se aprecia que la media de APACHE en fallecidos 28.7 (28.1, 29.2) y la media del APACHE en vivos es de 16.1 (15.8, 16.4). Se encontró que la media de APACHE es mayor significativamente $P=0.000<0.05$ que la media de del APACHE de los vivos.



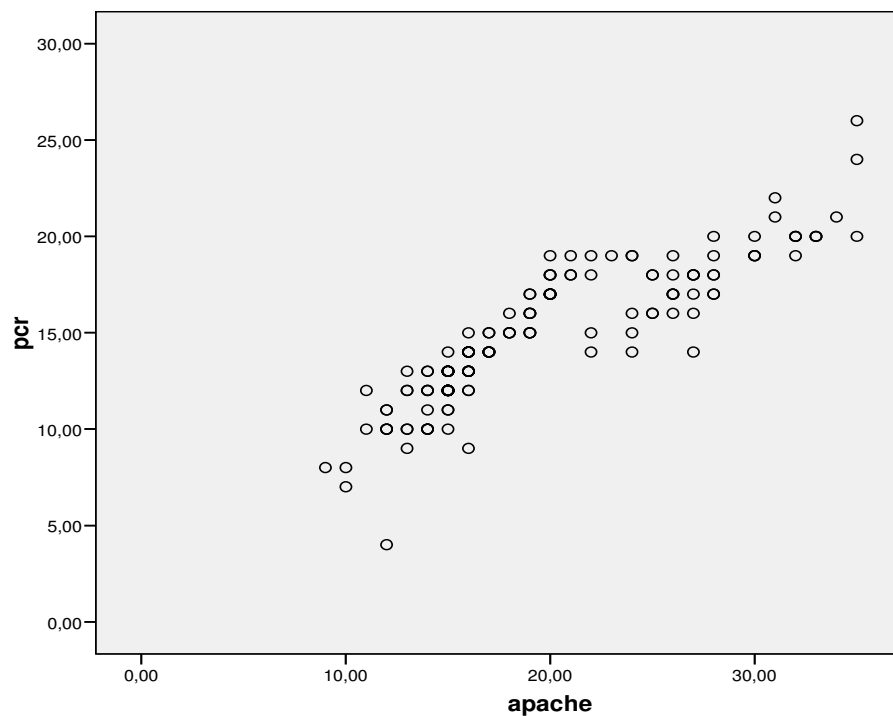
Del grafico podemos apreciar que los pacientes fallecidos tuvieron una media de score de apache de 28,7 en comparación con la media del score de apache de los sobrevivientes que fue de 16,1 con una diferencia significativa para el apache de los fallecidos.

Tabla N°3: Correlación de Spearman entre el PCR y APACHE

	apache
Rho de Spearman	0.933(**)
Coeficiente de correlación	
Sig. (bilateral)	0.000

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

De la tabla se aprecia que existe alta correlación positiva y significativa (0.933) entre PCR y APACHE II, es decir que a mayor puntaje del score APCHE II mayores niveles de PCR séricos.



Podemos apreciar que el coeficiente de correlación de Spearman para el puntaje de APCHE II y niveles de PCR tiene una alta correlación positiva y significativa (0.933).

Tabla N°4: Pruebas de diagnóstico del PCR

punto	sensibilidad	especificidad	VPP	VPN
5	0	0.99	1	0.71
10	0	0.85	1	1
15	0.09	0.21	0.96	0.34
20	0.87	0	0.74	0
25	0.96	0	0.72	0

Se encontró que PCR >25 la sensibilidad es de 96% y VPP es de 72% y el PCR >20 0.87 y el PVP es de 0.74

Curva ROC del PCR

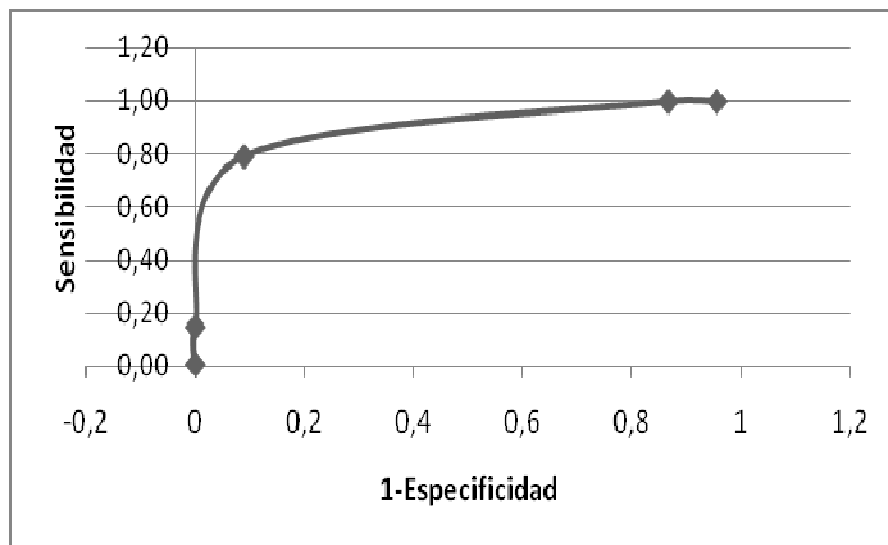


Tabla N°5: Área bajo la curva del PCR

Área	Error típ.(a)	Sig. asintótica(b)	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite superior	Límite inferior
0.918	.021	.000	.876	.959

Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

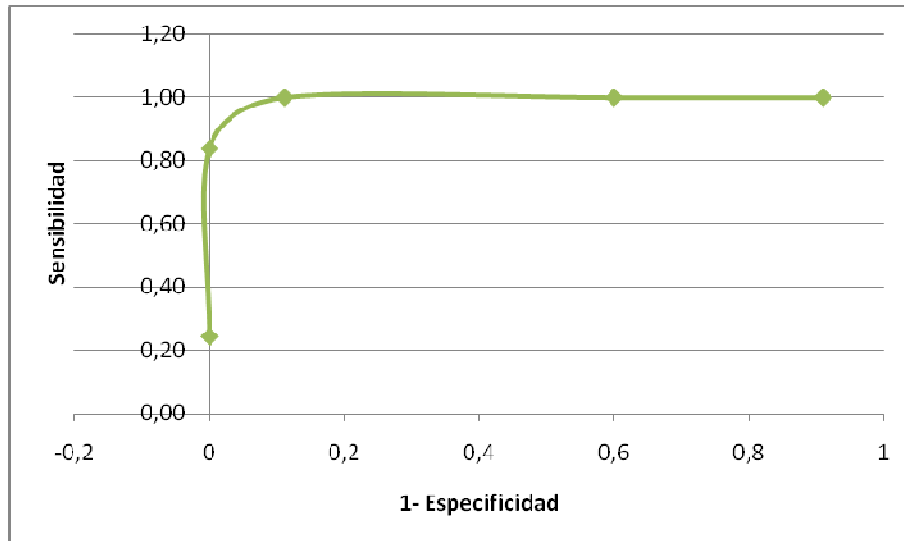
La valoración de la prueba PCR es significativa $P < 0.05$ y con una buena capacidad discriminativa de de 91.8% (87.6%, 95.9%).

Tabla N°6: Pruebas de diagnóstico del APACHE

punto	sensibilidad	especificidad	VPP	VPN
14	0	0.76	1	0.651
19	0	0.16	1	0.286
24	0.11	0	0.957	0
29	0.60	0	0.804	0
35	0.91	0	0.73	0

Se encontró que APACHE >35 la sensibilidad es de 91% y VPP es de 73% para predecir mortalidad.

Curva ROC del APACHE



Podemos apreciar en el presente grafico de curva ROC que a mayor puntaje del score de APACHE II tiene capacidad discriminativa mientras más alto sea su puntaje final.

Tabla N°7: Área bajo la curva del APACHE

Área	Error típ.(a)	Sig. asintótica(b)	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite superior	Límite inferior
.999	.001	.000	.997	1.001

Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

La valoración de la prueba APACHE es significativa $P < 0.05$ y con una buena capacidad discriminativa de de 99.9% (99.7%, 1%).

Diferencia de áreas del APACHE II y PCR

Hipótesis:

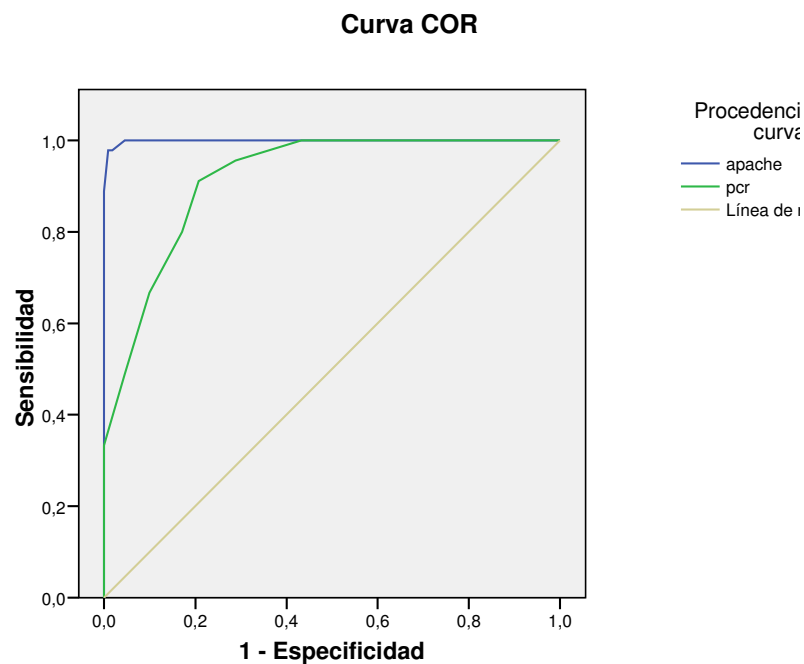
Ho: $A_{PCR} = A_{apache}$

H1: $A_{PCR} \neq A_{apache}$

$$Z = (ABC_A - ABC_B) / \sqrt{EE_A^2 + EE_B^2 - 2REE_A EE_B}$$

$$Z = 3.68$$

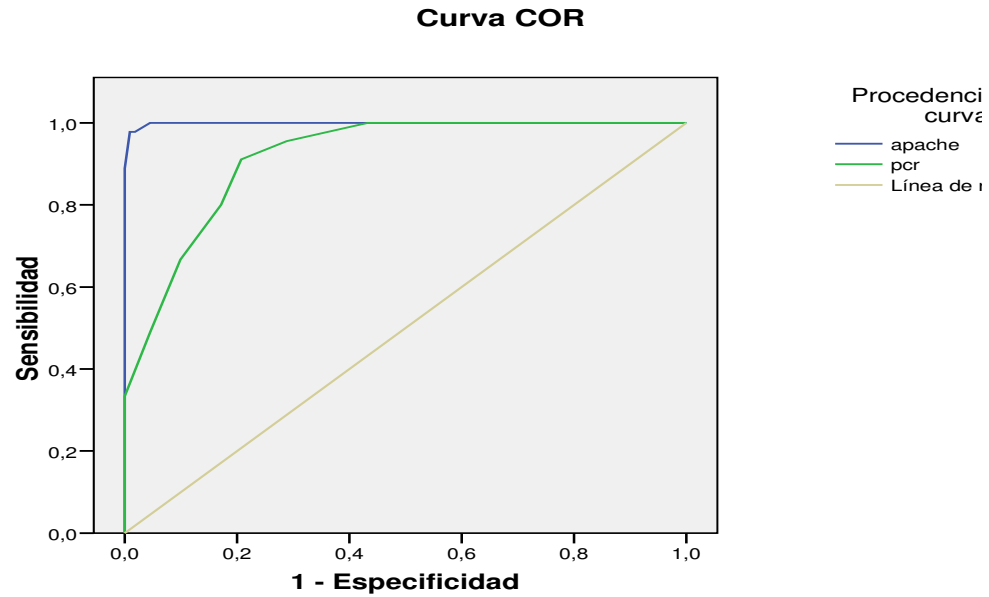
Regla de decisión: Rechazar Ho si $Z < -1.96$ o $Z > 1.96$



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Conclusión

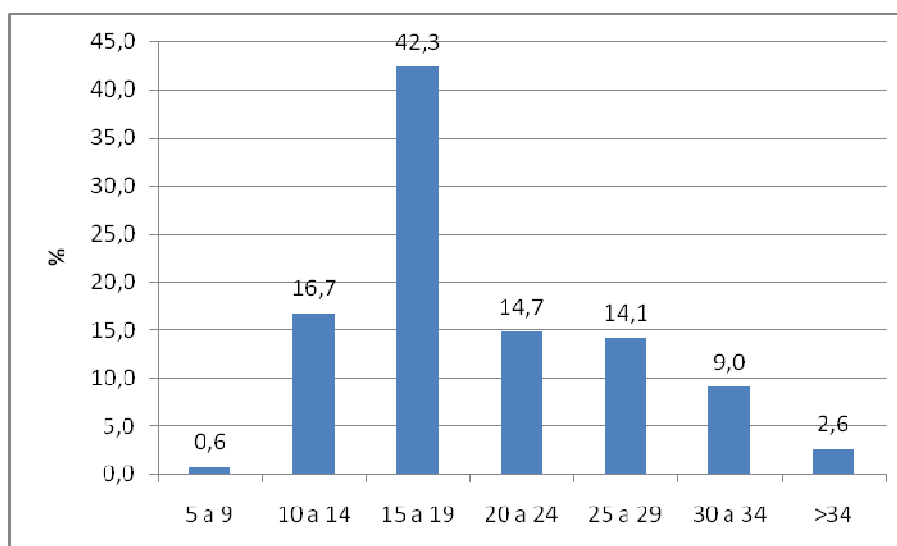
Dado que $Z = 3.68 > 1.96$ rechazar Ho, es decir que el área bajo la curva del PCR es menos significativamente con un $P < 0.05$ que el área bajo la curva para el score APACHE II.



Distribución de pacientes según escore apache II

	Frecuencia	Porcentaje
5 a 9	1	0.64
10 a 14	26	16.67
15 a 19	66	42.31
20 a 24	23	14.74
25 a 29	22	14.10
30 a 34	14	8.97
>34	4	2.56
Total	156	100

Podemos apreciar el siguiente cuadro que la distribución de frecuencia mayor fue para el puntaje del score de APCHE II en el rango de 15 a 19 puntos con un 42.31% de la población total.

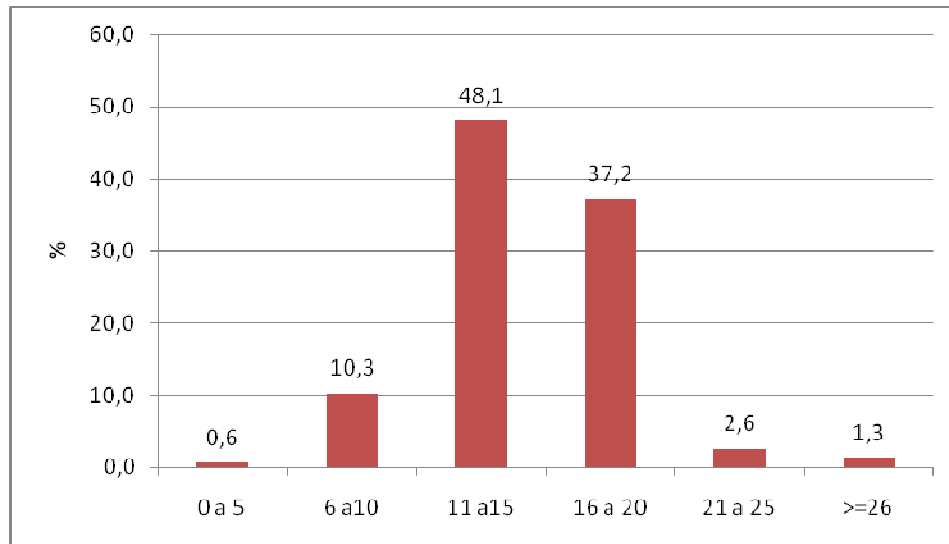


En el presente grafico de barras apreciamos que el rango de 15 a 19 puntos de APACHE II correspondió al 42,3% que representa la mayoría de la población estudiada.

Distribución de pacientes según PCR

	Frecuencia	Porcentaje
0 a 5	1	0.6
6 a 10	16	10.3
11 a 15	75	48.1
16 a 20	58	37.2
21 a 25	4	2.6
>=26	2	1.3
Total	156	100

De la tabla de distribución de frecuencias podemos observar a los pacientes en intervalos según el nivel sérico de PCR donde un gran porcentaje de pacientes tuvo para el rango de 11 a 15 mg/dl a 48,1% y 16 a 20 mg/dl a 37,2% que representan la población mayor del presente estudio.

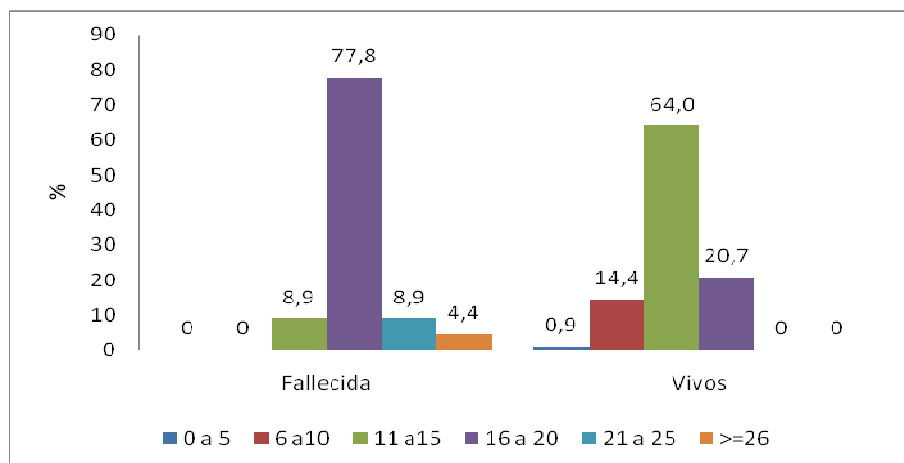


Del grafico de barra se observa que la mayoría de pacientes que intervinieron en el estudio tuvo niveles séricos de PCR de 11 a 20 mg/dl.

PCR según grupo de estudio

	grupo			
	Fallecidos		Vivos	
	N	%	n	%
0 a 5	0	0	1	0.9
6 a 10	0	0	16	14.4
11 a 15	4	8.9	71	64.0
16 a 20	35	77.8	23	20.7
21 a 25	4	8.9	0	0
>=26	2	4.4	0	0
	45	100	111	100

Chi cuadrado: 69 *P=0.000<0.05 se encontró relación estadística.

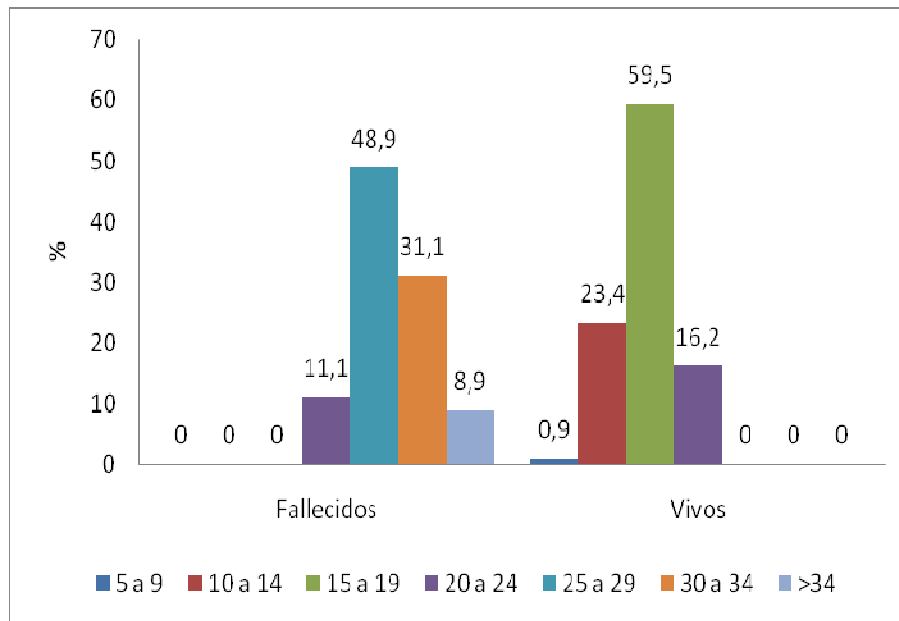


Del grafico se puede apreciar que los niveles de PCR sérico en un 77,8% del total de pacientes fallecidos(n=45) estuvo en rango de 16 -20mg/dl, el 8,9% en 21 a25 mg/dl y un 4,4% en niveles mayores de 26 mg/dl. Asimismo en relación con los sobrevivientes el valor mas alto de PCR que se encontró fue 11 a 15 mg/dl que represento el 64% de la población de vivos.

APACHE II según grupo de estudio

	grupo			
	Fallecidos		Vivos	
	n	%	n	%
5 a 9	0	0	1	0.9
10 a 14	0	0	26	23.4
15 a 19	0	0	66	59.5
20 a 24	5	11.1	18	16.2
25 a 29	22	48.9	0	0
30 a 34	14	31.1	0	0
>34	4	8.9	0	0
Total	45	100	111	100

Chi cuadrado: 136 *P=0.000<0.05 se encontró relación estadística con buena significancia estadística.



Del grafico podemos apreciar que el puntaje de escore de APACHE II en un 48,9% de la población de pacientes fallecidos tuvo puntaje en rango de 25 a 29 puntos, un 31,1% de esa población de fallecidos tuvo rango de puntaje de 30 a 34 puntos. En relación a la población sobreviviente un 59,5% tuvo puntaje en rango de 15 a 19; otro 23,4% se encontró puntaje en rango de 10 a 14 puntos.

DISCUSIÓN

Desde su descubrimiento, se ha utilizado la PCR como herramienta diagnóstica y marcador serológico predictor de la evolución de diversas entidades nosológicas como enfermedades inflamatorias, pancreatitis aguda, enfermedad coronaria, sepsis, etc.

Hay una serie de estudios diversos en la literatura médica con respecto a la utilidad de la PCR como marcador pronóstico. La mayoría de estos estudios no ha podido demostrar una correlación clara entre la concentración de PCR y sobrevida. Es por ello que nos motivó la realización del presente trabajo de investigación dirigido a un problema específico de salud como es el Shock Séptico que es un problema creciente en nuestras unidades críticas.

Lobo et al. Realizaron un estudio donde confirmaron la concentración de PCR, la severidad de la disfunción múltiple y la mortalidad asociada que en relación con nuestro estudio se especificó el SHOCK SEPTICO como el problema, en comparación con Lobo que valora la disfunción múltiple de distintas patologías entre causas infecciosas o no infecciosas.

El trabajo de Prieto y colaboradores valoran la PCR como un marcador temprano de mortalidad al ingreso en la unidad de terapia intensiva pero en su estudio incluye población de diversos problemas de salud (infeccioso, no infeccioso, agudo o crónico) logrando correlacionar los niveles de PCR con la sobrevida; a diferencia de nuestro estudio que correlaciona niveles de PCR y score de APACHE II a todo paciente que cumplió los criterios de inclusión para shock séptico, lo que confirma su utilidad como una herramienta de predicción precoz, ya que permite estimar el pronóstico temprano de pacientes con diagnóstico de shock séptico que ingresan a terapia intensiva.

Otros estudios que han determinado los valores de PCR en forma seriada debido a que ha demostrado que los valores de este marcador varían durante la evolución del proceso patológico. El descenso de PCR conlleva a mayor posibilidad de sobrevida y predice una evolución favorable en relación con los que presentan niveles altos de PCR. Esto

quedo demostrado en nuestro trabajo donde se encontró que los pacientes que fallecieron tuvieron al ingreso niveles de PCR mas altos que los que sobrevivieron.

Se ha indicado que la procalcitonina (PCT) es un buen marcador en sepsis que a la PCR, no obstante su determinación es muy costosa y lenta en nuestro medio, por lo que no es rentable utilizarla en todos nuestros pacientes.

La concentración de PCR más alta se obtuvo de individuos que finalmente fallecieron conjuntamente con mayores puntaje del score de APACHE II realizados al ingreso del paciente a la unidad, además se puede concluir que PCR y APACHE II nos da una predicción de mortalidad temprana en pacientes con shock séptico.

Se puede observar que las cifras de PCR se encontraban más elevadas en personas de mayor edad. Se ha demostrado que las personas mayores tienen una respuesta de fase aguda alterada con un incremento más rápido que los jóvenes, esto probablemente por estados pre-mórbidos.

El valor predictivo de muerte para la Proteína C Reactiva encontrada en nuestro estudio es mayor a medida que aumenta sus concentraciones con una sensibilidad de 87% cuando supera los 20 mg/dl, como se evidencio en nuestro trabajo de investigación.

La tasa de mortalidad aumenta a medida que se incrementan los valores de PCR sérico medido al ingreso a terapia intensiva. Al final se logro demostrar mediante la curva ROC que la PCR de ingreso es un marcador de mortalidad para pacientes con shock séptico pero a la vez se demostró estadísticamente que el score de APACHE II sigue siendo un buen parámetro para predecir mortalidad en los pacientes críticos y que junto a la Proteína C Reactiva ambos en conjunto nos ayuda con buena significancia estadística en predecir la mortalidad de los pacientes críticos que ingresan a la unidad de terapia intensiva con diagnostico de shock séptico.

Por todo esto finalmente observamos que la Proteína C Reactiva debe ser establecida como marcador de mortalidad en las unidades de terapia intensiva.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

- En el presente estudio encontramos una relación directa entre los niveles de PCR y en puntaje de APACHE II.
- Así mismo observamos que el mayor números de fallecidos se encuentran entre el día 8 y 21, así mismo se halló en estos, niveles de PCR y puntaje de APACHE II altos.
- El mayor número de fallecidos se correlacionan con altos niveles de PCR séricos en relación con los supervivientes, lo que nos indican que hay una relación directa entre PCR y mortalidad estadísticamente significativa $P=<0.05$.
- La Proteína C Reactiva con niveles de 20 mg/dl o por encima tiene un buen valor predictivo positivo de mortalidad en shock séptico.
- El score de APACHE II sigue siendo un parámetro muy sensible y específico por encima de la PCR, como se encontró que a mayor puntaje mayor índice de mortalidad y que ambos se convierten en herramientas muy poderosas como predictores de mortalidad en shock séptico.
- En conclusión final se logró demostrar que altos niveles de PCR tienen una relación directa significativa con la mortalidad de los pacientes con shock séptico; así mismo tiene relación directa estadísticamente significativa con el puntaje final del score de APACHE II. La hipótesis planteada al inicio del presente estudio que literalmente dice: “Los niveles elevados de Proteína C Reactiva al ingreso se relaciona con mayor mortalidad en pacientes con diagnóstico de shock séptico” quedó aceptada por los resultados obtenidos en nuestro trabajo de investigación.
- Recomendamos la implementación de la Proteína C Reactiva como examen sistemático a todo paciente que ingrese a terapia intensiva con shock séptico, y a la vez proponer a la PCR y al score de APACHE II como herramientas obligatorias en este tipo de pacientes para predecir mortalidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Seller- Pérez, Herrera- Gutiérrez, Lebrón Gallardo. El valor de la determinación de la proteína c reactiva como marcador pronóstico y de infección en pacientes críticos .Barcelona 2005; 125.761-5.
- Sierra R., Rello Jubilen Ma. Proteína c reactiva como indicador inicial de infección en pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Intensiva Care Med. 2000 Vol. 26,1232-8.
- Gabay C, Kushner I. Proteínas de fase aguda y respuesta inflamatoria. New England 1999, Vol. 340; 448-54.
- Vincent JL, Moreno R, Takala J, El score de SOFA describiendo disfunción y falla orgánica, grupo mundial de campaña de supervivencia contra la sepsis. Intensiva Care Medical 1996, Vol. 22 707-10.
- Kaunass WA, Draper E A, Wagner DP; APACHE II clasificación de severidad de enfermedad por sistemas. Critical Care Med. 1985 vol. 13; 818-29.
- Daniel Ceraso y Col. “TRATADO DE MEDICINA INTENSIVA” SATI- Edición 2007, editorial Panamericana. Buenos Aires- Argentina.

- Irwin R. Rippe James. “MEDICINA INTENSIVA” 5ta Edición 2007 Editorial Marban.
- Paul Merino. “EL LIBRO DE LA UCI” 3ERA Edición 2006. Editorial Masson.
- John J. Marini, Arthur P., Wheeler, “MEDICINA CRITICA Y CUIDADOS INTENSIVOS” Ediciones Journal 2009. 1ERA edición.
- Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic shock. Lancet 2000; 365:6378. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, La Rosa SP, Garber GE, Helterbrand JD, Ely EW, Fisher CJ Jr. Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group, Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N Engl J med 2001; 344:699-709.
- Court O, Kumar A, Parrillo JE, Kumar A, Clinical review: Myocardial depression in sepsis and septic shock. Crit care Med 2002; 6:500-508.
- Friedman G, Silva E, Vincent JL. Has the mortality of septic shock changed with time? Crit Care Med 1998; 26:2078-2086.
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med 2003; 31:1250-6.

- Sakr Y, Dubois MJ, De Backer D, Creteur J, Vincent JL. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. Crit Care Med 2004; 32:1825-1831.
- Spronk PE, Zandstra DF, Ince C. Bench-to-bedside review: sepsis is a disease of the microcirculation. Crit Care Med 2004; 8:462-468.
- Vincent JL, De Backer D, Oxygen transport-the oxygen delivery controversy. Intensive Care Med 2004; 30:1990-1996.
- Lobo SMA, Lobo FRM, Perez Bota D, Lopez-Ferreira F, Soliman HM, Melot C, et al C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. Chest 2003; 123:2043-9.
- Meisner M, Adiana H, Schmidt J. Correlation of procalcitonin and C-reactive protein to inflammation, complications, and outcome during the intensive care unit course of multiple-trauma patients. Crit Care Med. 2006; 10:R1.

ANEXOS

DEFINICIÓN DE TÉRMINOS:

Apache II.- Score de evaluación de doce variables fisiológicas que relacionan el estado de gravedad con el pronóstico de mortalidad.

Bacteriemia.- Presencia de bacterias en la sangre. Las bacteriemias no demostradas son frecuentes y por lo general desaparecen espontáneamente. El diagnóstico se realiza por hemocultivo.

Citoquinas.- Sustancias químicas secretadas por la célula en respuesta a diversos estímulos físico-químicos.

Cuidados Intensivos.- Asistencia sanitaria detallada y constante que se presta en diversas circunstancias en que está comprometida la vida del paciente, tales como politraumatismo, quemaduras graves, infarto de miocardio o diversas intervenciones quirúrgicas de alto riesgo. Se realizan en unidades hospitalarias especiales equipadas con equipos de alta tecnología y sistemas de monitorización permanente de constantes del paciente.

Morbilidad.- Frecuencia con la que se produce una enfermedad o anomalía; se calcula dividiendo el número total de personas de un grupo por el número de las afectadas por la enfermedad.

Mortalidad.- Número de muertes por unidad de población en cualquier región, grupo de edad o enfermedad específica; generalmente se expresa como muertes por 1000, 10 000 o por 100 000 habitantes.

Proteína.- Compuesto nitrogenado natural de carácter orgánico complejo constituido por muchos aminoácidos, que contienen carbón, hidrógeno, nitrógeno, oxígeno y algunas veces azufre. Hay veintidós aminoácidos de estos el organismo es capaz de sintetizar catorce y el resto lo adquiere con los alimentos que ingiere. Las proteínas

cumplen distintas funciones en las células y tejidos. Cumplen funciones estructurales, transporte entre otras.

Proteína C Reactiva.- Proteína no detectable en el suero normal, pero que aparece en diversas situaciones de inflamación aguda y cuando existe necrosis. La PCR aparece en el suero antes que empiece a elevarse la velocidad de sedimentación globular, a menudo entre 24 y 48 hrs siguientes del comienzo de la inflamación.

Séptico.- Sufijo que significa corrupción o decadencia, que es causado por microbios o toxinas que segregan.

Shock.- Estado fisiológico anormal que constituye la primera fase de reacción del organismo frente a una injuria severa. Sus signos clínicos son reducción del gasto cardiaco, insuficiencia circulatoria, taquicardia, hipotensión, inquietud y disminución de diuresis.

Shock Séptico.- Forma de shock que se produce en la septicemia por la liberación de endotoxinas procedentes de ciertas bacterias en el torrente sanguíneo. La endotoxina determina una disminución en la resistencia vascular con caída drástica de la presión arterial. El agente causal suele ser en su mayoría de veces una bacteria gram negativa. El tratamiento consiste en administración de líquidos, antibióticos y vasopresores endovenosos y en algunos casos desbridación del foco séptico.

Ventilación Mecánica Asistida.- Uso de un ventilador de presión positiva intermitente o cualquier otro aparato respirador automático en sustitución de la respiración espontánea.

SISTEMA DE CLASIFICACIÓN DE SEVERIDAD DE ENFERMEDAD APACHE II

Palabras claves: APACHE II, severidad de enfermedad El APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) es uno de los sistemas más frecuentemente utilizados para cuantificar la gravedad de un paciente con independencia del diagnóstico. En base a este Score podemos predecir la evolución de los pacientes por medio de una cifra objetiva.

PACIENTE _____

EDAD: _____ SEXO: _____

FECHA DE INGRESO:-----/-----/-----

Variables fisiológicas	Rango elevado					Rango Bajo			
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temperatura rectal (Axial +0.5°C)	≥ 41°	39–40,9°		38,5–38,9°	36–38,4°	34–35,9°	32–33,9°	30–31,9°	≤ 29,9°
Presión arterial media (mmHg)	≥ 160	130–159	110–129		70–109		50–69		≤ 49
Frecuencia cardíaca (respuesta ventricular)	≥ 180	140–179	110–139		70–109		55–69	40–54	≤ 39
Frecuencia respiratoria (no ventilado o ventilado)	≥ 50	35–49		25–34	12–24	10–11	6–9		≤ 5
Oxigenación : Elegir a o b a. Si FIO ₂ ≥ 0,5 anotar P A-aO ₂ b. Si FIO ₂ < 0,5 anotar PaO ₂	≥ 500	350–499	200–349		< 200 > 70	61–70		55–60	<55
pH arterial (Preferido)	≥ 7,7	7,6–7,59		7,5–7,59	7,33–7,49		7,25–7,32	7,15–7,24	<7,15
HCO ₃ sérico (venoso mEq/l)	≥ 52	41–51,9		32–40,9	22–31,9		18–21,9	15–17,9	<15
Sodio Sérico (mEq/l)	≥ 180	160–179	155–159	150–154	130–149		120–129	111–119	≤ 110
Potasio Sérico (mEq/l)	≥ 7	6–6,9		5,5–5,9	3,5–5,4	3–3,4	2,5–2,9		<2,5
Creatinina sérica (mg/dl) Doble puntuación en caso de fallo renal agudo	≥ 3,5	2–3,4	1,5–1,9		0,6–1,4		<0,6		
Hematocrito (%)	≥ 60		50–59,9	46–49,9	30–45,9		20–29,9		<20
Leucocitos (Total/mm ³ en miles)	≥ 40		20–39,9	15–19,9	3–14,9		1–2,9		<1
Escala de Glasgow Puntuación=15-Glasgow actual									
A. APS (Acute Physiology Score) Total: Suma de las 12 variables individuales									
B. Puntuación por edad (≤44 = 0 punto; 45-54 = 2 puntos; 55-64 = 3 puntos; 65-74 = 5 puntos; >75 = 6 puntos)									
C. Puntuación por enfermedad crónica (ver más abajo)									
Puntuación APACHE II (Suma de A+B+C)									

Puntuación por enfermedad crónica: Si el paciente tiene historia de insuficiencia orgánica sistémica o está inmuno comprometido, corresponde 5 puntos en caso de postquirúrgicos urgentes o no quirúrgicos, y 2 puntos en caso de postquirúrgicos de cirugía electiva.

Definiciones: Debe existir evidencia de insuficiencia orgánica o inmunocompromiso, previa al ingreso hospitalario y conforme a los siguientes criterios:

- Hígado: Cirrosis (con biopsia), hipertensión portal comprobada, antecedentes de hemorragia gastrointestinal alta debida a HTA portal o episodios previos de fallo hepático, encefalohepatopatía, o coma.
- Cardiovascular: Clase IV según la New York Heart Association
- Respiratorio: Enfermedad restrictiva, obstructiva o vascular que obligue a restringir el ejercicio, como por ej. Incapacidad para subir escaleras o realizar tareas domésticas; o hipoxia crónica probada, hipercapnia, policitemia secundaria, hipertensión pulmonar severa (>40 mmHg), o dependencia respiratoria.
- Renal: Hemodializados.
- Inmunocomprometidos: que el paciente haya recibido terapia que suprima la resistencia a la infección (por ejemplo inmunosupresión, quimioterapia, radiación, tratamiento crónico o altas dosis recientes de esteroides, o que padezca una enfermedad suficientemente avanzada para inmunodeprimir como por ej. leucemia, linfoma, SIDA).

Interpretación del Score

Puntuación	Mortalidad (%)
0-4	4
5-9	8
10-14	15
15-19	25
20-24	40
25-29	55
30-34	75
>34	85
TOTAL DE PUNTAJE	% MORTALIDAD

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Historia clínica de paciente:_____ N° de Cama:_____

Fecha:___/___/___ Hora:_____

Edad:_____ Sexo:_____

1) Cumple criterios de inclusión

Si_____ No_____

2) Diagnostico de ingreso:_____

Puntuación de APACHE II primeras 24 horas

RANGO	Puntaje de paciente
0-4	
5-9	
10-14	
15-19	
20-24	
25-29	
30-34	
>34	

3) Valor de nivel de Proteína C Reactiva en las primeras 24 horas de ingreso a terapia intensiva.

VALOR mg/dl	Nivel sérico de PCR de paciente
0-5	
6-10	
11-15	
16-20	
21-25	
>=26	

4) Días de hospitalización en terapia intensiva:

Días de hospitalización	Nº de días de hospitalización pacientes
1-7 días	
8-14 días	
15-21 días	
22-28 días	

5) Mortalidad:

Vivo: _____ Fallecido: _____